

Aus der Poliklinik der Zahnerhaltungskunde
der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. Dr. W. Ketterl)

**Tierexperimentelle Studie über die Anreicherung
von Fluorid im Schmelz und Dentin nicht durch-
gebrochener Molaren bei Osborne-Mendel Ratten
nach Verabreichung von NaF an die Muttertiere
während Paarung, Gravidität und Laktation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät Mainz

vorgelegt von
Rainer Klaus Loew
aus Tübingen

Mainz 1974

1972

Aus der Poliklinik der Zahnerhaltungskunde der Klinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten der Johannes -
Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor : Professor Dr.Dr. W. Ketterl)

Tierexperimentelle Studie über die Anreicherung von
Fluorid im Schmelz und Dentin nicht durchgebrochener
Molaren bei Osborne-Mendel Ratten nach Verabreichung
von NaF an die Muttertiere während Paarung, Gravidität
und Laktation

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doktors
der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
Mainz

vorgelegt von
Rainer Klaus Loew
aus Tübingen

Mainz 1971

Dekan :

Professor Dr. A. Mayet

Referent :

Professor Dr.Dr. W. Ketterl



Tag der mündlichen Prüfung : 2.5.1972

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

1. Einleitung
2. Der Wirkungsmechanismus der Fluoride in der Kariesprophylaxe
 - 1) Einflußnahme des Fluorids auf die Struktur und die Zusammensetzung der Zahnhartsubstanz
 - a) Substitutions- oder Ionenaustauscheffekt
Schmelzlöslichkeitstheorie
 - b) Mineralisierungseffekt
Spurenelement - Katalysator
 - c) Remineralisationseffekt
 - 2) Einflüsse auf den Stoffwechsel und die enzymatischen Vorgänge kariogener Mikroorganismen
 - a) Hemmung des Bakterienwachstums bzw. der Milchsäurebildung
 - b) Beschleunigung des Zuckerstoffwechsels
3. Wirkungsbedingungen des Fluorids und Zeitpunkt der Verabreichung
4. Schrifttumsübersicht
5. Zusammenfassung

Experimenteller Teil

1. Tierversuchsanordnung
2. Verwertung der Jungtiere
3. Methode der Fluoridbestimmung
 - a) Übersicht über die Verfahren
 - aa) Destillation nach Willard und Winter
 - bb) Trennung durch Diffusion
 - b) Colorimetrie und Photometrie
4. Durchführung der F^- -Bestimmung
 - a) Diffusion
 - b) Colorimetrische Bestimmung
 - c) Aufstellen einer Eichkurve

- d) Ansatz der Reagenzien
e) Wasser- und Futteranalysen
5. Statistische Auswertungsmethode
 6. Ergebnisse
 7. Diskussion
 8. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Fluor ist das reaktionsfreudigste von allen Elementen. Es geht mit allen Elementen außer den Edelgasen Verbindungen ein. In der Natur kommt Fluor in Mineralien wie Flußspat, Kryolith und Fluorapatit, sowie in geringen Mengen im Meerwasser vor. Nach britischen Repräsentativuntersuchungen werden bei einer Durchschnittskost täglich 1,3 bis 1,8 mg F^- , nach deutschen Untersuchungen 1,5 mg F^- (maximal) bei tieferer Kost aufgenommen (HENSCHLER (47)). Nach QUENTIN und NAUMANN (FICHTNER (34)) bleiben die Fluoridkonzentrationen in den Grund- und Oberflächenwässern der BRD unter der Grenze von 0,8 ppm.

Im Organismus hat das Fluoridion eine große Affinität zum Knochensystem und zur Zahnhartsubstanz. Für die kariostatische Wirkung der Fluoride hat diese Eigenschaft eine ganz besondere Bedeutung. Ohne den Wirkungsmechanismus genau zu kennen, weiß man, daß die wichtigste Wirkungsbedingung eine Anreicherung der oberflächlichen Schmelzschichten über einen Schwellenwert von 1 000 ppm Fluor (= 1000 µg F/g Schmelz = 1^o/oo) ist, die über das ganze Leben erhalten bleiben soll.

Der National Research Council (Schmidt (71)) stellte 1969 fest: "Fluor ist in der Zahnhartsubstanz einverleibt. Es ist für den maximalen Widerstand gegen Zahnkaries notwendig. Aus diesem Grund wird es als essentielles Nahrungsbestandteil angesehen. Seine Schutzrolle ist besonders in der Jugend augenscheinlich, es wirkt in der ganzen Zeit weiter bis ins Alter".

Bereits 1873 schrieb der badische Arzt EHRHARDT (29) aus Empfehlungen in seinen Memorabilien "...indem Fluor es ist, welches dem Schmelz der Zähne Härte und Dauer verleiht...."

Der Mainzer Chemiker DENNINGER (27) berichtet 1896 über seine positiven Ergebnisse, die er nach 8-jähriger peroraler Fluorcalziumgabe in seiner Familie erzielte. DEAN u. Mitarb. (25, 26) stellten in ihrem berühmten 21 Städte-Versuch fest, daß einerseits hohe Fluordosierungen eine Zerstörung des Schmelzes zur Folge haben, andererseits mit geringen Dosen eine Hemmung der Karies bis 60% erreicht werden konnte.

Eine Anreicherung der Zahnhartsubstanz gelingt auf verschiedenen Wegen. Eine Möglichkeit ist die enterale bzw. orale Verabreichung von Fluoriden. Heute wird vielfach empfohlen, bereits Schwangeren Fluoride zu verabreichen, um eine gegen Karies widerstandsfähige Zahnhartsubstanz beim Kinde zu erreichen. Der praktische Wert dieser Maßnahme ist noch umstritten.

In der vorliegenden Arbeit soll die Anreicherung von Fluorid in der Zahnhartsubstanz während der Schwangerschaft und der Laktation im Tierexperiment untersucht werden.

2. Der Wirkungsmechanismus der Fluoride in der Kariesprophylaxe

Grundsätzlich sind 2 verschiedene Wege denkbar :

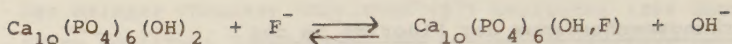
1. Einflußnahme des Fluorids auf die Struktur und die Zusammensetzung der Zahnhartsubstanz.
2. Einflüsse auf den Stoffwechsel und auf die enzymatischen Vorgänge kariogener Mikroorganismen.

ad 1. Drei Möglichkeiten werden diskutiert :

a) Substitutions- oder Ionenaustauscheffekt

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von FRANK (35) haben gezeigt, daß das Mineral der Zahnhartsubstanz in kristalliner Form vorliegt und eine ähnliche Beugungsstruktur wie das Apatit besitzt. Eine genaue Klärung der Struktur des Apatites ist bis heute nicht erfolgt. Als Baustein des Minerals wurde zur verständlicheren Darstellung des Wirkungsmechanismus der Hydroxyapatit angenommen. Röntgenbeugungsuntersuchungen von CARLSTRÖM (23) zeigten, daß das Fluoridion dieselbe Gestalt und Größe wie das Hydroxylion hat und somit isomorph ausgetauscht werden kann. Infra-Rot Untersuchungen von ELLIOT (SCHMIDT (71)) haben eine Substitution von OH^- durch F^- -Ionen im synthetischen Apatit gezeigt. Die F^- -Ionen sind aktuell und haben nicht überwiegend andere F^- -Ionen als Nachbarn und stören die Hydroxylionen nicht. Die Substitution kann vollständig sein oder es können Mischkristalle vorkommen.

Nach KNAPPWOST (51) ist "diese Reduktion von Hydroxylapatit mit F^- -Ionen zum Fluorhydroxylapatit durch Substitution von OH^- -Ionen durch F^- -Ionen" durch ein Ionenaustauschgewicht gekennzeichnet :

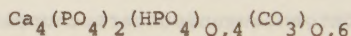


Hydroxylapatit und Fluorapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) bilden hierbei eine lückenlose Mischkristallreihe.

Nach BRAMSTEDT (11) ist ein Austausch von OH^- -Ionen durch F^- -Ionen dadurch begrenzt, daß nur ein Höchstgehalt von 3,8% im Apatit möglich ist.

TRAUTZ (BRAMSTEDT (11)) und ZAPANTA LEGEROS (86) diskutieren daher die Möglichkeit eines Ersatzes von CO_3^{--} durch F^- -Ionen. Der Karbonatgehalt führt zu einer höheren Empfindlichkeit gegen organische Säuren. Durch CO_2 -Freisetzung wird das Karbonat im Apatit zerstört und hinterläßt so Zwischenräume, die durch F^- -Ionen eingenommen werden können. Das Karbonat kann dann an Stelle von PO_4^{---} eingebaut werden.

HAYEK (45) faßt daher das Hydroxylapatit als Oktacalziumphosphat auf :



Ähnliches Röntgenogramm, Ionenaustauscher, gleiches Löslichkeitsverhalten insbesondere die pH-Abhängigkeit der Löslichkeit deuten auf große Ähnlichkeit zum Hydroxylapatit hin.

Der durch F^- -Ionen substituierte Apatit ist schwer löslich und erhöht die Säureresistenz des Schmelzes und Dentins erheblich. Deshalb nahm die älteste Theorie der kariostatischen Wirkung des Fluoridions die Löslichkeitsreduktion der Zahnhartsubstanz als das wesentlichste an. In den Zähnen, die entweder während der Entwicklung oder später Fluoride erhalten, würde das Verhältnis an Fluorapatit zunehmen und somit die Löslichkeit sinken.

JENKINS und ARMSTRONG (JENKINS (49)) beobachteten eine Löslichkeitsreduktion des intakten Schmelzes in 2 ppm fluoridierten Gebieten. MANLY und HARRINGTON (57) fanden bei 0,1 ppm F^- in einer Säurelösung die Löslichkeit herabgesetzt.

Nach GRAY, FRANCIS und GRIEBENSTEIN (JENKINS (49)) jedoch unterscheidet sich die Löslichkeitsrate von Hydroxylapatit und Fluorapatit in Säure, über kurze Zeit miteinander verglichen, nicht. Sobald der Fluorapatit gelöst ist, präzipitieren Calcium und Fluoridionen als eine undurchdringliche Schicht von unlöslichem Calciumfluorid auf der Oberfläche. So wird vermindert, daß sich Ionen vom Kristall ablösen.

BRUDEVOLD, McCANN und GRØN (15) haben nachgewiesen, daß neben dem Fluoridion auch andere Ionen wie Zink, Blei, Zinn, Cadmium und Kobalt die Löslichkeit des Apatits vermindern. Aber nur von Fluor ist bisher die kariostatische Wirkung bekannt. Daher wird nur in Gegenwart von F^- -Ionen ein Apatit abgelagert. Fehlt es, so bilden sich leicht lösliche Kristalle wie $CaHPO_4$ oder Okta-calciumphosphat.

b) Mineralisierungseffekt

Fluorgaben bewirken eine verstärkte Mineralisierung der Zahnhartsubstanz. Hierdurch wird eine größere Schmelzhärte erreicht. Die durch das bessere Mineralgefüge bewirkte Kariesresistenz spielt nach SCHMIDT (70) besonders in der Mineralisierungsperiode der Zähne eine Rolle.

Nach NEWSELY (65, 66) greift das F^- -Ion als siebentes lebenswichtiges Spurenelement neben Kupfer, Zink, Eisen, Mangan, Jod und Kobalt durch Katalyse in den Mineralisationsprozeß ein. Als Wasserstoffbrückenbildner zwischen der Matrix (δ -Keratin) und der Mineralsubstanz (Apatit) dient es als Katalysator. Mineralsalze

und organische Substanzen sind durch Wasserstoffbrücken zwischen dem Sauerstoffion oder Fluor und den Imingruppen fest verbunden. Die Aufgabe des Katalysators F^- besteht in einer induzierenden Funktion bei der Bildung des Apatitgerüsts. Diese Aufgabe unterscheidet sich von der, die dem Fluoridion während der Bildung des Hydroxylapatites bzw. Fluorapatites durch Substitution zukommt.

c) Remineralisationseffekt

Nach KNAPPWOST (51) werden "initiale Ätzdefekte (Auflockerungsdefekte) durch eine Remineralisation durch den am Zahnmaterial übersättigten Speichel wieder aufgefüllt". Der Speichel ist unter anderem eine übersättigte Lösung von Hydroxylapatit. Fluorgaben führen zu einer Vermehrung seiner Viskosität und zu einem höheren pH-Wert. Hierbei kommt es nicht wie früher angenommen zu einer Bildung einer aufliegenden Deckschicht am defekten Schmelz, sondern zu einem Wiederauffüllen der Auflockerungszone. Fluorionen steigern die remineralisierende Wirkung des Speichels erheblich.

KOULOURLIDES, CUETO und PIGMAN (53) stellten eine "Entcalcifizierung" des Schmelzes in einer Säurelösung fest. Erfolgt anschließend eine Behandlung mit Calciumphosphat und Fluoridionen (ca. 1 ppm F^-), so erfolgt Wiederhärtung, begleitet von einer Präzipitation von Calciumphosphat an der Schmelzoberfläche.

Die Wirkung des Fluorids wird also nicht nur durch eine Präzipitation begünstigt, sondern auch, wie BRUDEVOLD (15) darstellte, durch die geringere Löslichkeit des präzipitierten Schmelzes auf der Apatitstruktur.

ad 2. Eine weitere Möglichkeit der Kariesprophylaxe besteht in einem direkten Angriff auf die kariogenen Bakterien in der Plaque bzw. auf ihre Stoffwechselprodukte.

Hierbei erscheinen zwei Wege möglich :

- a) Hemmung des Bakterienwachstums bzw. der Milchsäurebildung
- b) Beschleunigung des Zuckerstoffwechsels

ad a) BIBBY und VAN KESTEREN (6) konnten mit einer Fluoridkonzentration von 2 ppm eine meßbare Wirkung auf das Wachstum reiner Kulturen von Speichelbakterien feststellen.

Hingegen fand HAMILTON (SCHMIDT (7)) eine schrittweise Anpassung von Streptokokken salivae, die in einer Glukose-Trepton-Fleischbrühe mit 19,3 ppm F^- und mehr inhibiert waren. Trotz der Unterschiede im Wachstum und im Stoffwechsel der angepaßten und ultraviolett beeinflussten Mutanten, bewahrten die Stämme ihren Widerstand gegen das Fluorid selbst nach Passage von 600 Generationen im NaF freien Medium.

GRØN, McCANN und BRUDEVOLD (JENKINS (49)) fanden eine F^- -Konzentration von 0,1 bis 0,2 ppm im Speichel. Hiervon liegen nur etwa 20% als freie wirksame Ionen vor. Eine Bakterienhemmung erscheint somit problematisch.

Nach DULCE (28) hemmen Fluoridkonzentrationen von $10^{-2}M$, die jedoch normalerweise nicht in Körperflüssigkeiten auftreten, Enolase, Diastase, Protease und Cholinesterase. Es bildet sich hierbei ein Magnesiumfluorophosphatkomplex, der mit Mg-Ionen, die z.B. Kofaktoren der Enolase sind, am Enzymprotein konkurriert. Der Einfluß des Fluorids auf die Milchsäurebildung der Bakterien könnte somit als Enolasehemmung verstanden werden.

CAPOZZI u. Mitarb. (22) fanden u.a. bei NaF, SnF_2 und Na_2PO_3F eine mehr oder minder starke Hemmung der Milchsäureproduktion. Eines der wirksamsten, die die Hemmung kristalliner glykolytischer Fermente wie Enolase und Phosphoglyceromutase bewirkten, war das Natriumfluorid.

BRINER und FRANCIS (14) erreichten einen hemmenden Effekt der

Milchsäurebildung, sobald Kulturen von *Lactobacillus casei* mit einer NaF oder ZnF_2 angereicherten Schmelzoberfläche in Berührung kamen.

CIMASONI (Schmidt (71)) diskutiert, nachdem er fand, daß die Hemmung der Enzyme Cholinesterase und Enolase reversibel ist, drei verschiedene Möglichkeiten der Fluoridwirkung :

1. Die Fluorionen wirken auf das aktive Zentrum des Enzyms.
2. Die Fluorionen verbinden sich mit dem Enzymeiweiß außerhalb des aktiven Zentrums.
3. Die Fluorionen gehen ausschließlich mit dem Enzym-Substrat-Komplex eine Bindung ein.

Neben dieser enzymatischen Hemmung soll eine gewisse Hemmung auf die Zelle erfolgen. Die Fluorionen beeinflussen die Permeabilität der Zellen und auch den Transport anderer Ionen durch die Zellmembran. Bei Konzentrationen über 20 ppm F^- wird das Zellwachstum beeinträchtigt.

KLEINBERG und SANDHAM (50) fanden, daß die Glukoseverwertung durch Fluorkonzentrationen von 2-4 ppm vermindert ist. Sie nehmen an, daß ein frühes Stadium der Glykolyse gehemmt wird, entweder die Hexokinase oder die Passage durch die Zelle.

Nach BERGER (JENKINS (49)) ist die Hexokinase für geringe Konzentrationen Fluorid nicht empfindlich genug. Als möglicher Hemmungsmechanismus erscheint der erschwerte Durchgang durch die Zelle als wahrscheinlich.

BOREI (9) und JENKINS (49) erreichten eine größere Enzymhemmung, wenn das Fluorid bei einem sauren pH, bakterienreichem Speichel zugegeben wurde.

MÜHLEMANN (61) bezeichnet den antienzymatischen Fluorideffekt als

den am wahrscheinlichsten karieshemmenden Mechanismus. Die herabgesetzte Schmelzlöslichkeit ist als Indikator einer relativ hohen und kariostatistischen F^- -Konzentration an der Schmelzoberfläche zu interpretieren. Das Fluorid muß während der Milchsäurebildung in der Plaque aus der Schmelzoberfläche oder aus intraplaquären Fluoridniederschlägen gelöst werden, ionisiert sein und sich in genügender Konzentration in der Plaque verbreiten können. Bei der anschließenden Pufferung der Plaquesäuren durch die Schmelzphosphate haben die Fluoride an der Schmelzoberfläche oder in der Plaque selbst in einer reversiblen Form zu präzipitieren.

Für eine Anreicherung der Plaque mit Fluoriden kommen nach JENKINS (49) als Quellen in Betracht : Speichel, Nahrung (+ Trinkwasser), Schmelzoberfläche. Beträgt das Plaquegewicht 10 mg und enthält 50 ppm F^- , so käme ein Fluoridanteil von 0,5 μg zustande. Dies ist identisch mit dem Gehalt in 10 ml Speichel bei 0,05 ppm F^- oder 0,5 ml Trinkwasser, das 1 ppm F^- enthält. Da das Fluorid im Apatit irreversibel gebunden ist, ferner durch seinen Austritt eine Auflösung des Minerals die Folge wäre, erscheint eine Diffusion aus dem Schmelz unwahrscheinlich. Zudem würde der F^- -Gehalt der oberflächlichen Schichten mit zunehmendem Alter sinken. Trotzdem könnte der F^- -Anteil des Schmelzes eine Rolle spielen, besonders wenn die Plaque sauer und damit die Bakterien für das Fluorid besonders empfindlich sind.

HARDWICK und LEACH (43) untersuchten die F^- -Konzentration in der Plaque Erwachsener und fanden sie überraschend hoch, sogar bei nicht fluoridiertem Wasser betrug sie 6-180 ppm (im Durchschnitt 66,9 ppm F^-).

DAWES u. Mitarb. (JENKINS (49)) zeigten, daß die Fluorkonzentration in der Plaque mit der des Trinkwassers verwandt ist. Gesammelte Plaque von Kindern aus Städten ohne Fluoridzusätzen erreichte 26 ppm F^- , in Städten mit 2 ppm F^- -Zusatz betrug der Fluoridgehalt

49 ppm. Diese Konzentrationen sind ca. 100 mal größer als im Speichel und können nur in der Plaque zurückbleiben, wenn das Fluorid in gebundener Form vorliegt.

Analysen von JENKINS (49) ergaben, daß die Konzentration an freien Ionen in der Plaque in einer fluorarmen Gegend unter 1 ppm. in einer fluorreichen Gegend (2 ppm F^-) zwischen 1 und 2 ppm F^- liegt. 95% des Plaque-Fluorids ist also gebunden. Trotzdem wurde in der Fluorärmeren Gegend ein schnellerer pH-Abfall bei einem Test mit Rohrzucker gemessen. Diese sich augenscheinlich widersprechenden Ergebnisse können aber durch die Feststellung in Einklang gebracht werden, daß reine Kulturen von Bakterien in einem fluoridierten Medium langsamer Fluoride speichern und Säure produzieren als fluorfreie Kontrollen. Es muß daher eine hohe Fluoridkonzentration vorhanden sein, um einen hemmenden Einfluß ausüben zu können.

JENKINS (49) berichtet über eine andere Plaqueaktivität. Aus dem aufgenommenen Zucker sollen wenigstens zwei Arten von Polysacchariden synthetisiert werden. Die säureproduzierenden Bakterien wandeln sofort einige Mengen Zucker in Säure um. Dabei sinkt der pH-Wert. Etwas langsamer erfolgt die Synthese von Polysacchariden. Sobald der gesamte Zucker umgewandelt ist, kann die Säureproduktion aus den gespeicherten Polysacchariden fortgesetzt werden. Der pH-Wert wird weiter verringert. Der Sauerstoff kann nur dann gelöst werden, wenn der pH-Wert unter einen kritischen Punkt von ca. 5,5 liegt. Je tiefer der pH-Wert reicht, bzw. je länger die Zeit unter dem kritischen pH-Wert liegt, desto größere Bakterienmineralisierung kann erwartet werden.

ad b) BRAMSTEDT, KRÖNCKE und NAUJOKS (12,13) fanden, daß in vitro bei F^- -Konzentrationen von weniger als 1 ppm der Zuckerstoffwechsel zunimmt. Diese Erscheinung könnte auch in vivo stattfinden. Durch die raschere Entfernung des Zuckers wird somit die

Zeit vermindert, in der die Glukose für die Säureproduktion zur Verfügung steht. Dieser beschleunigende glykolytische Prozeß, der in vivo noch nicht nachgewiesen wurde, steht somit im Widerspruch zur enzymatischen Hemmung.

3. Wirkungsbedingungen des Fluorids und Zeitpunkt der Verabreichung

MÜHLEMANN und MARTHALER (62) unterscheiden 3 Phasen der Zahnentwicklung, die für die Fluoranreicherung im Schmelz die wichtigste Rolle spielen :

Phase 1 reicht von der Bildung der organischen Matrix bis zur unmittelbar darauffolgenden Mineralisation. Der Fluorgehalt des Schmelzes wird vom Angebot an Fluoriden wenig beeinflusst und erreicht keinen hohen Wert. Dies folgerten ERICSSON u. Mitarb. (31) aufgrund Fluoraufnahmestudien mit radioaktivem F^{18} . Der in der Bildung befindliche Rattenschmelz nimmt im Gegensatz zum Dentin und Knochen nur sehr wenig Fluor auf. Wird dem Organismus während dieser Zeit sehr viel Fluorid zugeführt, so entsteht der gefleckte Schmelz als Zeichen einer Fluorose. Experimente an Ratten zeigten, daß die Ameloblasten als offenbar einzige Zellart des Organismus bereits auf eine geringe Erhöhung des Fluoridspiegels der Gewebsflüssigkeit empfindlich reagieren können, wohl wegen des hohen Calciumgehaltes im aktiven Ameloblasten. Hierbei könnte die Bildung der organischen Schmelzmatrix und als Folge die Mineralisation gestört werden. Störungen im Odontoblasten und Osteoklasten traten nicht auf.

Phase 2 reicht von der Einstellung der Ameloblastenätigkeit bis zum Zahndurchbruch. Sie umfaßt die Zeit der praeruptiven Reifungsmineralisation des Schmelzes (für die Sechsjahrmolaren vom 3. bis 6. Jahr, für die Praemolaren vom 5. bis 9. Jahr). Die Fluoranreicherung erfolgt über die Interstitialflüssigkeit vom Perikoronarraum aus. BRUDEVOLD (16) zeigte, daß in dieser Periode nicht nur bei retinierten, sondern auch bei durchgebrochenen Zähnen in die Oberflächen Schmelzschichten bei optimaler Fluorzufuhr mehr Fluorid eingelagert wird als bei niederer Zufuhr. Der F^- -Gehalt nimmt dabei immer in die Tiefe gegen die Schmelzdentingrenze ab.

Phase 3 In der posteruptiven Reifungsphase erfolgt die Fluorideinlagerung vom Mundmilieu her. Fluorgaben während des Lebens erhöhen die Schmelzkonzentrationen.

Die Aufnahme in den Phasen 2 und 3 erscheint den Autoren von entscheidender Bedeutung zu sein. Von geringerer Bedeutung ist die Aufnahme während der Phase 1. Es wird nur ein relativer Kariesschutz während der ersten Lebensjahre erreicht, der aber nach einigen Jahren wieder verloren geht. Unter tierexperimentellen Bedingungen verleiht praeeruptiv während der Gravidität und Laktation den Muttertieren verabreichtes Fluorid keine Kariesresistenz, posteruptiv zugeführtes Fluorid dagegen weitgehenden Kariesschutz (61).

MARTHALER (59) folgert u.a. aus seinen Analysen amerikanischer Trinkwasserstudien :

"Eine prophylaktische Fluorwirkung kann während der primären Mineralisation, besonders während der praeeruptiven und posteruptiven Schmelzreifung erreicht werden. Voraussetzung ist eine Gabe während des ganzen Lebens. Der Fluoraufnahme während der Schwangerschaft der Mutter kommt nur eine sehr geringe oder gar keine Bedeutung für das bleibende Gebiß des Kindes zu ".

4. Schrifttumsübersicht

SMITH und SMITH (78) berichteten 1935 über gefleckte Zähne der Milchzähne in Gebieten, in denen der Fluorgehalt des Trinkwassers mit 12 bis 18 ppm besonders hoch war. Im Gegensatz mit weniger als 1 ppm F^- -Gehalt im Trinkwasser traten Fluoroseerscheinungen nicht auf. Sie folgerten daraus, daß in Konzentrationen von mehr als 1 ppm F^- das Fluoridion die Plazenta passiert und toxisch wirkt.

In einer weiteren Arbeit (79) fanden die Autoren, daß die Zähne junger Ratten, deren Mütter soviel Fluorid bekamen, daß die eigenen Zähne Fluoroseerscheinungen zeigten, nach der Entwöhnung von der Mutter normal waren. Sobald nun die Jungtiere dieselbe mit Fluorid angereicherte Nahrung wie die Mutter erhielten, waren Schmelzschädigungen zu erkennen. Diese postnatale Schädigung versuchten die Autoren auf die Mineralisation, die nach Geburt erfolgen soll, zurückzuführen.

KNOUFF u. Mitarb. (52) verabreichten 5, 25 und 50 ppm F^- als NaF an trächtige Hündinnen. Fluoridanalysen der veraschten Mutter- und Jungtiere ergaben bei der Hündin I, die 5 ppm F^- während ihrer 8 Wochen langen Gravidität im Trinkwasser erhielt, 0,18% F^- ; kein F^- wurde beim Jungtier gefunden. Analysen der Hündin II (25 ppm F^- im Wasser) ergab 0,298% F^- , beim zugehörigen Jungtier 0,073% F^- . Hündin III abortierte 2 Wochen vor Termin. Der F^- -Gehalt der Mutter betrug 0,183% F^- , der des Jungtieres 0,325% F^- . Daß bei diesem Jungtier der F^- -Gehalt höher als bei dem Muttertier war, lag daran, daß bei der Mutter nur Knochen untersucht wurden, wohingegen das gesamte Jungtier analysiert wurde. Den Autoren erscheint es wahrscheinlich, daß bei der ersten Hündin eine Fluoridanreicherung ohne plazentaren Transfer stattfand. Sobald die Fixationsgrenze (Tier II und III) überschritten wird, kommt es zu einer Anreicherung beim Jungtier.

BRINCH und ROHOLM (13) beschreiben 2 Fälle von Fluoroseerscheinungen der bleibenden Zähne zweier Kinder. deren Mütter in einem Kryolith-Betrieb arbeiteten. Da die Milchzähne keine Veränderungen zeigten, schlossen sie, daß die Plazenta einen Fluoridtransfer blockiert hat und somit kein Einfluß auf die Mineralisation der Milchzähne genommen werden könnte. Es jedoch die Laktationsperiode zwei bzw. drei Jahre betrug, kann nicht ausgeschlossen werden, daß das Fluorid in die Milch übertrat und die bleibenden Zähne beeinflussen konnte.

BOISSEVAIN und [?] (8) fanden andererseits bei Untersuchungen über den F^- -Gehalt der Milch von Mähen auf Fluorpräparaten, daß trotz der Einnahme fluorhaltigen Wassers die verarbeitete Milch kein Fluorid enthielt.

MURRAY (64) reicherte 1935 die Nahrung von Ratten mit 0,05% NaF an. Die Jungtiere wurden nach Geburt getötet. Die Analysen ergaben, daß die Tiere, deren Mütter fluorangereicherte Nahrung bekamen im Vergleich zur Kontrolle (4,1 ppm F^-) einen fünf mal so hohen F^- -Gehalt (5,1 ppm F^-) aufwiesen.

Um die Frage der Fluorpassage während der Laktation zu untersuchen wurden in 4 Gruppen die Kontrolltiere und die fluoridernährten Mütter bzw. Jungtiere untereinander ausgetauscht. Nach 21 Tagen erfolgten die Analysen. MURRAY fand, daß die Fluormenge, die vor und nach Geburt absorbiert wurde dieselbe war, wie bei den Wurfen, deren Mütter während Gestation und Laktation Fluorid bekamen.

MARTIN (60) analysierte 1948 u.a. die Zähne 9 Monate alter Foeten auf ihren Fluorgehalt, bevor eine Anreicherung des Trinkwassers auf 1 ppm erfolgte. Die Durchschnittsgehalte in Femur, Oberkiefer (OK) und Unterkiefer (UK) waren :

Femur : 20 ppm F^-
UK und OK : 19 ppm F^-
Zahnkeime : 12,5 ppm F^-

1951 untersuchten GARDNER u.Mitarb. (36) den Fluor-Plazenta-Gehalt der Patienten zweier Städte in Abhängigkeit zum Fluor-gehalt des Trinkwassers. Die Plazenta der Nachgeburt aus Newburgh (1-1,2 ppm F^- im Trinkwasser) enthielt dreimal soviel F^- (2,09 ppm) als die der Einwohner aus Rochester (0,06 ppm F^- im Trinkwasser), die eine mittlere Konzentration von 0,74 ppm F^- hatte. In einer früheren Arbeit von SMITH, GARDNER und HODGE (77), wurden bei den Patienten von Rochester Blutfluorkonzentrationen von 0,014 ppm und von 0,040 ppm F^- bei Newburgh-Patienten festgestellt, also das dreifache. Als Ergebnis ist somit eine gleiche Zunahme von Blut- und Plazentafluorkonzentrationen in Bezug auf den F^- -Gehalt des Trinkwassers festzustellen. Zwei Erklärungen hierfür werden gegeben :

1. "Wenn F^- ein Spurenelement ist, dann muß die Plazenta als ein Konzentrationsorgan dienen, um sicherzustellen, daß der Foet genügend Fluor bekommt, um seine Gewebe zu entwickeln".
2. "Während Übermäßiges Fluorid toxisch wirkt, muß die Plazenta als Schranke dienen, um zu verhindern, daß mehr Fluor als nötig vom Foeten aufgenommen wird".

In Anlehnung an diese Ergebnisse stellt LIGHT (56) klar, daß eher eine Parallelität zwischen Plazenta- F^- -Gehalt und der Milchaufnahme zu ziehen ist. Sechs von zwölf Patientinnen aus Newburgh wurden nach ihren Trinkgewohnheiten während der Schwangerschaft gefragt. Eine Überwachung zeigte, daß allein schon die Nahrung 320 μg F^- enthielt. Ferner wurden noch weitere verschiedene fluorhaltige Getränke konsumiert. Besonders auffällig war

die Parallelität zwischen Milchaufnahme und F^- -Gehalt der Plazenta.

HARVEY (44) berichtet, daß 2 ppm F^- im Trinkwasser - gegenüber Kontrolltieren - von Mutterschafen bei den Jungtieren keine Anreicherung ergibt (Knochen : 33-67 ppm F^- ; Zähne : 55-69 ppm F^-). 10 ppm F^- rufen deutliche Zunahmen hervor (Knochen : 128-163 ppm F^- ; Zähne : 86-141 ppm F^-). 15 ppm F^- wirkte sich auf das ungeborene Lamm schädlich aus.

GREENFIELD und FLEMING (42) befaßten sich 1952 mit histologischen Veränderungen, die sich nach Fluoridgaben ergeben könnten. Hierzu wurden NaF und CaF_2 in Konzentrationen von 1 und 20 ppm F^- 245 Webster Ratten während verschiedenen Stadien der Schwangerschaft via Injektion und via Trinkwasser verabreicht. Gegenüber der Kontrolle fand man bei 20 ppm F^- Veränderungen in der Struktur der Zähne und Kiefer der neugeborenen Jungtiere : Verzögerungen der Mineralisation des Knochens und der Zähne mit der regelmäßigen Erscheinung von knorpeligen Substanzen an den Flächen, die an die Zähne grenzten, ebenso innerhalb der Pulpa, im Bereich der Odontoblasten. Die Zellstrukturen der Ameloblasten waren verändert, ebenfalls wurde eine Verzögerung in der Reifung der Schmelzmatrix festgestellt. Die Blutgefäße der Pulpa waren hyperämisch, das Endothel zerrissen. Eine schwache Hämorrhagie fand sich ebenfalls in der Umgebung der Zähne, die eine verbreiterte Dentinschicht bei den Molaren zeigten.

$600/\mu$ CaF_2 und $1/\mu g$ NaF haben ähnliche Wirkung, aber mit zunehmender Dosierung scheint die Toxizität des CaF_2 größer zu sein. Hierbei gab es mehr Totgeburten, sowie eine größere Resorption der Embryos vor Geburt (= "Abort"). Die größere Toxizität des CaF_2 führen die Autoren darauf zurück, daß im Gegensatz zum Natriumfluorid 2 Fluorionen enthalten sind. Fluor ist also fähig die Plazenta zu passieren und bestimmte Strukturen zu bewirken.

An dieser Stelle darf bereits auf eine 1953 von SCHUBERT (72) durchgeführte tierexperimentelle Studie hingewiesen werden. An histologischen Schnitten sollte geklärt werden, ob die Fluormedikation (0,1 mg NaF per cc) während der Trächtigkeit der Ratten oder in der Stillzeit stärker auf die Zahnkeimentwicklung und den Mineralisationsvorgang der Jungtiere auswirkt, bei den 8 Tage alten Tieren waren der 1., 2. und 3. Molar fortgeschrittener entwickelt als bei den fluorarm ernährten Mutterjungtieren. Dieser Entwicklungsvorsprung zeigte sich besonders deutlich bei den 12 Tage alten Tieren. Während bei den Jungen der fluorernährten Tiere der 1. Molar bereits zum Durchbruch ansetzt und der Zahnkeim des 3. Molaren schon mineralisierte Höcker aufweist, ist dieser Zahnkeim bei den 12 Tage alten Jungen normal gefütterter Muttertiere noch auf der untersten Entwicklungsstufe. Aus den Ergebnissen ist zu schließen, daß "zusätzliche NaF-Gabe zur normalen Kost eine Beschleunigung der Zahnkeimentwicklung hervorruft".

Aus der Tatsache, daß dies besonders am 12. Tage nach Geburt deutlich ist, könnte angenommen werden, "daß nur eine Fluormedikation während der Laktation fördernd sei". Hierzu wurden bei einer Versuchsgruppe vom Tage des Wurfes an die Fluorgabe eingestellt. Bei den Jungtieren wurde festgestellt, daß die Entwicklung sowie Mineralisation des 1. Molaren nicht den Grad erreichten, wie bei den Ratten. Dieses Mütter während der Gravidität und Laktation NaF erhielten. Das gleiche galt für die ersten und zweiten Molaren. Zur Frage der alleinigen Zufuhr der nötigen Dosis durch die Milch nimmt SCHUBERT - vgl. SMITH (75) - an, daß die Fortsetzung der Fluorgabe während der Laktation das Tempo der Zahnentwicklung und der Mineralisation gefördert hat, während beim Absetzen nach der Geburt der Entwicklungsfortschritt gestoppt wird.

HELD (46) Lejahl, 1952, den Eintritt des Fluorids durch die Plazenta und der Übertritt in die Milch. Die Passage kann jedoch nur

festgestellt werden, "wenn gleichzeitig Blut des Mutter- und Fetalblutkreislaufes zur Fluorbestimmung entnommen wird, um festzustellen, was gleichzeitig zu beiden Seiten der Plazentarschranke vorgeht, welche Mengen Fluor disponibel sind und in welchem Verhältnis die beiden Fluormengen stehen". Die Untersuchungen wurden an schwangeren, gebärenden und stillenden Frauen durchgeführt.

Belastungsversuche mit 5 mg/die zeigen, daß "den höheren Fluorkonzentrationen im Mutterblut im allgemeinen auch höhere Fluorwerte im Fetalblut entsprechen. Zusätzliche F^- -Gaben erhöhen den Fluorgehalt des Mutterblutes sehr rasch. Es darf angenommen werden, daß nach Sättigung des mütterlichen Fluorbedarfes durch zusätzliche Fluorverabreichung während der Schwangerschaft und nach Herabsetzen des Blutfluorspiegels, die Abgabe an den Fetus gesteigert wird." Aus der Tatsache, daß in 9 von 11 Analysen im Fetalblut mehr F^- als im Mutterblut gefunden wurde, wird die Fluorpassage nicht verneint. Zur Frage des Übertrittes des Fluorids in die Milch wird festgestellt, daß fluoridierte Frauen zwischen 0,138 und 0,147 ppm F^- - bei 0,388 ppm F^- im Trinkwasser - in die Milch ausscheiden. Der F^- -Gehalt der Milch steht hierzu in einem bestimmten Verhältnis zum Blutfluorgehalt (0,234 - 0,360 ppm F^-). Belastungsversuche zeigten, daß einer Erhöhung des Blutfluorspiegels eine Erhöhung des Fluoridgehaltes entspricht, jedoch nicht in demselben Verhältnis. Einer Erhöhung von 55,6% im Blut entsprechen 19,3% in der Milch und einer solchen von 92,9% im Blut nur 39,8% in der Milch. Die Milchdrüsen sollen hierbei nur eine selektiv sekretorische Rolle spielen.

WALLACE (SMITH (76)) nimmt dagegen eine Diffusion des Fluorids in die Milch an. 1% des an die Muttertiere intravenös verabreichten F^{18} wurde bei den 16 Tage alten Jungtieren festgestellt. 8% der Dosis fanden sich in der Milchdrüse und im Blut.

HOBS u.a. (48) bestimmte den F^- -Gehalt in den Muttermilch von

Kälbern, deren Mütter ca. 5-16 Jahre auf einer fluorreichen Weide grasten. Da keine Wechselbeziehung zwischen der foetalen Knochenkonzentration und der F^- -Aufnahmedauer der Mutter gefunden wurde, schlossen die Autoren, daß erhöhte mütterliche F^- -Einnahme nur eine kleine Wirkung auf den Transfer hat.

In einer weiteren Versuchsreihe fütterten sie die Kühe u.a. mit 300 ppm F^- . Nach Entwöhnung der Kälber von den Müttern, ergaben Fluoranalysen, daß die Kälber, deren Mütter 7 ppm F^- als NaF erhielten, nicht viel weniger Fluorid aufwiesen, als jene Kälber, deren Mütter 300 ppm F^- bekamen. Also wird nur ein kleiner Teil via Plazenta bzw. via Milch übertragen. Bei Beträgen von 600 - 1 200 ppm F^- , die den Müttern verabreicht wurden, war bei den Jungtieren eine deutliche Zunahme festzustellen.

1955 versuchten FELTMAN und KOSEL (32) die Fluorkonzentration im foetalen Blut in Wechselbeziehungen zum Plazentargewebe zu bringen. Hierzu wurde schwangeren Frauen täglich entweder 2 mg CaF_2 oder 2,2 mg NaF als Tabletten gegeben. Ferner wurden Frauen untersucht, die künstlich fluoridiertes Wasser tranken. Annähernd 25 g peripheres Plazentargewebe und 25-50 ml Nabelschnurblut wurden auf den F^- -Gehalt untersucht.

Bei jenen Frauen, denen Tabletten gegeben wurde, betrug die Durchschnittskonzentration des Blutes $41 \mu g F^-/100 \text{ ml}$ gegenüber $17 \mu g F^-/100 \text{ ml}$ der Kontrollgruppe; die Plazentakonzentration betrug $111 \mu g F^-/100 \text{ g}$ gegenüber $101 \mu g F^-/100 \text{ g}$. In der Studien- gruppe, die fluoridiertes Wasser zu sich nahm, betrug die durchschnittliche Nabelschnurblutkonzentration $38 \mu g F^-/100 \text{ ml}$ gegenüber $22 \mu g F^-/100 \text{ ml}$ der Kontrollgruppe; die plazentare Konzentration betrug $85 \mu g F^-/100 \text{ g}$ gegenüber $68 \mu g F^-/100 \text{ g}$. Dies zeigt deutlich eine Steigerung um 250 bzw. 175% an.

Zusätzlich erfolgte eine Analyse zweier Plazentae, die blindlings

ausgewählt wurden. Bei beiden wurden in der Peripherie eine höhere Konzentration als im Zentrum gefunden. Ursache hierfür scheinen der hohe Ca-Gehalt und die Ventilfunktion zu sein. Bei hohen Konzentrationen wird das Fluorid von der aktiven mütterlichen-foetalen Stoffwechselzone in die Peripherie weggedrängt, um zu verhüten, daß zuviel Fluorid auf einmal in den foetalen Blutstrom einbricht.

Nach FELTMAN (33) durchdringt das Fluoridon des Natriummonofluorophosphates die Plazenta nicht so leicht wie das F^- des Calcium- oder Natriumfluorids. Nach einer Verabreichung einer Tablette Na_2PO_3F ($= 825 \mu g F^-$) an schwangere Patienten, schwankte die Plazentarkonzentration zwischen 18,6 und $340 \mu g F^-/100 g$ Gewebe, die Nabelschnurblutkonzentration zwischen 4,3 und $83,3 \mu g F^-/100 ml$.

ZIEGLER (87) verglich 1956 die Fluoridkonzentrationen in Plazenta, mütterlichem und foetalen Blut schwangerer Frauen, die fluoridierte Milch tranken mit einer Gruppe, die fluorfreies Wasser zu sich nahm. Die erste Gruppe hatte eine F^- -Zunahme im mütterlichen Blut und Plazenta, aber nur eine geringe Zunahme im foetalen Blut.

SUTTIE (81) fand bei Steigerung der NaF Konzentration um das 4 bis 10-fache (von 3 auf 50 ppm F^-) eine Steigerung der Milchkonzentration bei Kühen von 0,16 auf 0,27 - 0,44 ppm F^- (bei 50 ppm F^- -Gabe), auf 0,29 - 0,31 ppm F^- (bei 20 ppm F^-), auf 0,30 - 0,38 ppm F^- (bei 30 ppm F^-), also überall um das Doppelte. Die Metacarpi der Kälber wiesen mit steigender Konzentration eine starke Zunahme auf (11 ppm F^- bei 3-5 ppm Fluorgehalt des Wassers; 86 ppm F^- bei 20 ppm Fluorgehalt des Wassers und 140 ppm F^- bei 50 ppm zugefügtem F^- als NaF).

MINOGUCHI und IWAMOTO (SMITH (76)) zeigten 1957 in einer Reihe von Studien, daß schon ein Teil des Fluorids, das vor der Schwanger-

schaft aufgenommen wurde, die Foeten erreicht. Eine Gruppe von Mäusen erhielt 2 Tage vor und dann während der Gravidität eine große Menge Fluorid, während die Schwangerschaft diese Menge. Verglichen mit den Kontrolltieren (Knochen : 256-549 ppm F⁻ und Zähne : 130 ppm F⁻) enthielten die Tiere der ersten Gruppe (Knochen : 1175 - 2266 ppm F⁻ und Zähne : 1185 ppm F⁻) bei 19-20 Wochen eine 4- bis 10-fache Zunahme an Fluorid in den Knochen und das Achtefache in den Zähnen. Die Tiere der zweiten Gruppe (Knochen : 249 - 644 ppm F⁻ und Zähne : 425 ppm F⁻) zeigten bei den Knochen eine Zunahme um 15 bis 100%, bei den Zähnen um über 100%. Eine große Menge des Fluorids wurde außerdem mit dem Meconium ausgeschieden.

LIGHT (53) berichtet 1958 über günstige Resultate bei seinem 10-jährigen Sohn, nachdem dessen Mutter schon während der Schwangerschaft täglich ca. 1 1/2 Liter Milch mit dem F⁻-Gehalt von 1 ppm zu sich genommen hatte. Diese Fütterung wurde dem Kind später weiter verabreicht. Die Milchzähne wiesen nicht nur Kariesfreiheit, sondern auch einen deutlich hohen Fluorgehalt auf. Derselbe betrug 521-689 ppm, während er bei einer Vergleichsperson nur 116-404 ppm erreichte. Mit 10 Jahren waren auch alle bleibenden Zähne noch kariesfrei.

COHEN u. Mitarb. (24) injizierten schwangeren Ratten intraperitoneal F⁻, töteten nach 1 bzw. 2 Stunden die Muttertiere und entbanden die Foeten durch Kaiserschnitt. Die größte Radioaktivität fand sich im Urin, gefolgt war sie auch im Blut, Plazenta, Uterus der Foeten.

1954 verabreichten LERMAN und MULLER (54) schwangeren Ratten 0, 5, 10 und 50 ppm F⁻ als "als unphysiologisch hohe Dosen" im Trinkwasser. Die Resultate zeigten eine direkte Proportionalität zwischen dem aufgenommenen Fluorid durch die Mutter und dem Betrag der in den Foeten gefunden wurde.

1958 versuchten BUTTNER und MÜLLER (21) die Menge an Fluorid zu bestimmen, die gerade noch die Plazenta passiert. Verschiedene Gruppen von Ratten wurden 1, 3, 5, 10, 25 und 50 ppm F^- als NaF zusätzlich zur Nahrung (ca. 18 g/kg) im Trinkwasser verabreicht. Zwei Tiere jedes Wurfes wurden bei Geburt, zwei nach 10 und zwei nach 30 Tagen getötet, verascht und auf ihren F^- -Gehalt untersucht. Bei den einzelnen Gruppen war festzustellen, daß zwar bei den Müttern keine Sterilität auftrat, aber die Überlebensrate der neugeborenen Tiere mit zunehmender Fluoridkonzentration abnahm.

Eine nennenswerte Zunahme an Fluorid bei den Jungtieren war erst bei 10 ppm F^- -Verabreichung an die Mutter zu erkennen. Höhere Trinkwasserkonzentrationen führten zu einer stärkeren Anreicherung. Der F^- -Gehalt der Jungtiere bei Geburt, deren Mütter 0-5 $\mu g F^-$ erhielten, lag bei 5 $\mu g F^-$; bei denen, deren Mütter 50 ppm F^- erhielten, bei 12 $\mu g F^-$. Während also die Fluorkonzentration im Trinkwasser 20 bis 50mal höher ist, ist die Einlagerung nur 2-3mal höher.

Ähnliche Daten erhielt man bei den Tieren, die nach 10 Tagen getötet wurden (18 μg bei den Jungen, deren Mütter 0-3 ppm; 70 $\mu g F^-$ bei den Jungen, deren Mütter 50 ppm F^- im Trinkwasser erhielten). Die Speicherrate war gegenüber der geringsten Konzentration 4mal so hoch.

Der Fluorgehalt der 10 Tage alten Tiere deutet auf eine Fluoranreicherung im Skelett hin, gegenüber den bei Geburt getöteten Tieren. Ein F^- -Transfer durch die Milch ist somit nicht auszuschließen. Die Fluorspeicherrate bei den 30 Tage alten Tieren war noch und stand in Relation zum Trinkwassergehalt. Der Prozentsatz der Fluorspeicherung bei den 1, 10 und 30 Tage alten Jungtieren innerhalb jeder Gruppe ist der gleiche. Nur bei den 30 Tage alten Jungtieren, deren Mütter 50 ppm F^- erhielten war die F^- -Konzentration neunmal höher als bei den 1 und 10 Tage alten Tieren.

MAPLEDEN u.a. (58) stellen 1960 fest, daß die Plazenta unter extremen Bedingungen eine wirkungsvolle Schranke darstellt. Sie verabreichten Ratten 50, 100, 200 und 300 ppm F^- als NaF und ließen sie dreimal paaren. Analysen der 21 Tage alten Jungtiere jeder drei Paarungen, sowie der bei Geburt getöteten Jungtiere konnten keine Zunahme des F^- -Gehaltes der einzelnen Tiere nachweisen, die im Zusammenhang mit der F^- -Konzentration und der Anzahl der Würfe standen. Jedoch war festzustellen, daß kein Muttertier den dritten Wurf bei der höchsten Konzentration von 300 ppm F^- überlebte. Es müssen also während der Verabreichung der Fluordosen entweder beträchtliche Ablagerungen im Muttertier oder eine große Ausscheidung durch die Nieren vorgelegen haben.

In einem weiteren Versuch wurden Ratten für 196-208 Tage (in den letzten 21 Tagen lag eine Gravidität vor) und Kaninchen für 128-157 Tage (in den letzten 30 Tagen lag eine Gravidität vor) 50 - 300 ppm F^- als NaF verabreicht. Beim Wurftermin wurden alle Tiere getötet. Bei den Kaninchen lag eine größere F^- -Passage vor (der Carcass des Jungtieres enthielt 21,5 ppm, dessen Mutter 300 ppm F^- als NaF erhielt), als bei den Ratten (4,1 ppm). Diesen Unterschied versuchte man an der verschiedenartigen Struktur der Placentae, ihrer Permeabilität und unbekannten Faktoren (evtl. Molekulargröße des F^- -Ions) zu erklären. Wahrscheinlicher aber ist die größere Futter- bzw. Wasseraufnahme, die um 10 Tage längere Trächtigkeitsdauer, sowie die größere Skelettmenge der Kaninchenjungtiere als Ursache.

BRZEZINSKI, GEDALIA u.Mitarb. (17) versuchten 1961 zu ergründen, ob ein Fluor-Wechsel in der Kost während der Schwangerschaft von Ratten nennenswerte Wirkungen auf das Blut, Urin, Knochensystem und Einlagerungen im Foeten haben. 6 Gruppen weißer Ratten erhielten verschiedene Futter- und Wasserkonzentrationen (zusammen 0,2 bis 104,55 ppm F^-) ad libitum. Nach dem Wurf wurden alle Tiere mit ihren Jungen getötet. Nicht schwanger gewordene Ratten dienten

als Kontrolle. Untersucht wurden veraschte Proben des Femurs, Blutes und des Knochensystems.

Die F^- -Konzentrationen der Femuren schwangerer Mütter, die Fluor erhielten, unterschieden sich nicht von den nicht schwangeren Tieren. Bei Zunahme der F^- -Konzentration über 14,55 ppm waren ebenfalls Erhöhungen im Femur zu beobachten, die aber nicht proportional dem F^- -Gehalt der Nahrung waren.

Die F^- -Konzentration in den Foeten, deren Mütter 0,2 bis 5,2 ppm F^- erhielten, war überall die gleiche. Bei höheren verabreichten Konzentrationen an die Mütter, stieg auch der F^- -Gehalt der Foeten (0,3 bis 4 ppm). 10-15 ppm F^- waren notwendig, um einen Plazentatransfer und damit meßbare Werte bei den Foeten hervorzurufen. Dies hatten vorher LEHMAN (54), BUTTNER (21), MAPLESDEN (58) und KNOUFF (52) ebenfalls nachgewiesen.

Bei 14,55 ppm F^- war der Blutfluorgehalt sowie der Fluorgehalt des Knochens stabil und nur der Überschuß wird mit dem Urin des Muttertieres ausgeschieden. Dies steht im Gegensatz zu GARDNER (36), HELD (46), ZIEGLER (87) und GEDALIA (40) (siehe später), die bei schwangeren Frauen kurz vor der Entbindung eine signifikante Zunahme des Blutfluorgehaltes feststellten, wenn die Trinkwasserkonzentration um 1 ppm F^- zunimmt. Es scheint also einen signifikanten Unterschied zwischen dem Fluorstoffwechsel schwangerer Frauen und Ratten zu geben.

Nach RASMUSSEN (BRZEZINSKI (17)) beträgt das Verhältnis von umbaufähigem zu nicht umbaufähigem Knochen bei den Frauen 1 : 99, bei der Ratte dagegen 50 : 50. Der F^- -Gehalt der Knochen der schwangeren und nicht schwangeren Ratten ist der gleiche und nimmt mit höherer F^- -Einnahme weiterhin zu. Bei 104,55 ppm F^- erreicht er ca. 750 ppm F^- . Der Gehalt des fötalen Knochens ist jedoch sehr viel höher (ca. 4 000 ppm F^-), da nahezu 100% umbaufähiger Knochen vorhanden ist.

In einer weiteren Studie von GEDALIA, ERZEZINSKI und LAZAROV (40), wurden Blutproben schwangerer Frauen kurz vor der Entbindung, Plazentagewebe nach der Geburt und das Nabelschnurblut auf den Fluorgehalt untersucht. Alle Patientinnen tranken Wasser, das 0,55 ppm F^{-} enthielt. Die Ergebnisse besagen, daß die Plazenta eine aktive Rolle in der Anreicherung von Fluorid und ihrem Transport zum Foeten spielt.

Die F^{-} -Mittelwerte des plazentaren Gewebes waren signifikant höher als die des Mutter- bzw. Nabelschnurblutes (0,15, 0,09 und 0,11 ppm F^{-}). Der Mittelwert des Nabelschnurblutes war nicht signifikant höher als jener des Mutterblutes. Das Blut nichtschwangerer Frauen war fluorchaltiger als das der Schwangeren vor der Geburt (0,14 bzw. 0,09 ppm F^{-}). Statistisch gesehen war die Wechselbeziehung zwischen Plazentagewebe und Nabelschnurblut signifikant, nicht dagegen zwischen Plazentagewebe und Mutterblut.

1962 führten ERICSSON und MALMNAES (30) mit F^{18} an schwangeren Frauen und Kaninchen in der letzten Schwangerschaftsphase Untersuchungen über die Blutfluorkonzentrationen bei Müttern und deren Foeten durch.

F^{18} (5 μ c) wurde den Frauen intravenös in den Arm injiziert. Die Blutproben wurden aus dem anderen Arm und der Nabelschnur nach 10 Minuten entnommen. Von drei Patientinnen wurden Proben aus verschiedenen Plazentagewebsabschnitten gewonnen. Das F^{18} wurde, so war radiographisch festzustellen, schnell aus dem mütterlichen Blut eliminiert. Der F^{-} -Gehalt des fetalen Blutes betrug nur 1/4 bis 1/10 des mütterlichen Blutes. Der F^{-} -Gehalt der Plazenta lag zwischen dem des mütterlichen und dem des foetalen Blutes. Den Kaninchen wurden 5-10 μ c F^{18} /kg Körpergewicht ebenfalls intravenös verabreicht. Untersucht wurden nach 30-35 Minuten: Mutterblut, Thyroidea, Hypophyse und Milchdrüse.

Die Konzentration des mütterlichen Radiofluorkonzentration erfolgte sehr schnell.

Der Transport ins foetale Blut war sehr begrenzt und zeigte nur eine leichte Zunahme während 30 Minuten (ca. 1/3 des mütterlichen Blutes). Der Gehalt der Hypophyse und der Schilddrüse war dergleiche wie jener des Blutes (ca. 0,055% der Dosis). Der Gehalt der Milchdrüse lag wesentlich tiefer (0,01% der Dosis) als der des Blutes. Im Gegensatz zu GARDNER (36) und FELTMAN und KOSEL (32) wurde keine Anhäufung in der Plazenta festgestellt.

ROSENBERGER (69) untersuchte 1962 die Einwirkung der Emissionen einer Flußsäurefabrik auf die hochträchtigen Jungtiere, die auf Weiden von 17,6 bis 69,5 mg% grasten. Die Menge des aufgenommenen Fluorids (2,3 mg/kg), täglich über ein Jahr verabreicht, verursachte bei den Kühen nur geringe Zahnläsionen. Tägliche Aufnahmen von 17,38 mg/kg über 3 Wochen führten bei nichttragenden Tieren kaum, dagegen bei 3 hochtragenden Kühen schon nach 2-3 Wochen zu akuten Lahmheitserscheinungen, Rückgang im Ernährungszustand sowie nach dem Kalben zu einer nur ganz geringen Milchleistung. Bei geringeren F⁻-Gaben blieben die Symptome nicht auf. Es besteht offensichtlich ein Zusammenhang zwischen einer großen Fluorbelastung und der Hochträchtigkeit bzw. Geburt.

SHUPE (73) fand 1963 eine starke Zunahme in den Rippen von Kälbern, deren Mütter 12-93 ppm F⁻ erhielten. (12 ppm F⁻-Verabreichung an die Mutter ergab 50-130 ppm F⁻-Gehalt beim Jungtier; 93 ppm F⁻ führte zu einer Anreicherung von 165-270 ppm F⁻ im Kalb).

1964 versuchten GEDALIA u.a. (39), den Fluorgehalt der Femura, des UK und der Zähne bei 203 4-9 Monate alten Foeten zu bestimmen, deren Mütter gering fluoriertes (0,05-0,1 ppm) und mittleres fluoriertes (0,5-0,6) Wasser tranken.

In Gebieten mit mittlerem Fluorgehalt des Trinkwassers nimmt der Fluorgehalt in den Knochen (2-9 mg%) und Zähnen (2-7 mg%) mit steigendem Alter des Foeten zu. Der F⁻-Gehalt des Femurs ist in

jeder Altersstufe dabei signifikant höher als der des Unterkiefers oder der Zähne. Der Unterschied zwischen den Zähnen und dem Unterkiefer war nicht signifikant.

In den Gegenden mit geringem Fluorgehalt wurde in Beziehung zum Alter keine nennenswerte Zunahme gefunden. (Knochen : 3-4 mg%, Zähne : 3-4 mg%). Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Foeten aus beiden Gebieten, d.h. zwischen Femur, Unterkiefer und den Zähnen wurden nur bei 8-9 Monate alten Foeten gefunden.

Ein Vergleich des mittleren Fluorgehaltes des foetalen Skelettsystems bei gleichaltrigen Foeten, die den weniger und mittleren fluoridierten Gebieten ausgesetzt waren, zeigten signifikante Unterschiede, die mit zunehmendem Alter des Foeten noch deutlicher wurden.

Für die unterschiedlichen Fluorgehalte der Hartgewebe wurden in Anlehnung an WEIDEMANN und JENKINS (83) die Unterschiede in der Blutversorgung, Kristallgröße zwischen den Mineralien des Femurs, des Unterkiefers und der Zähne verantwortlich gemacht.

GEDALIA, BRZEZINSKI u.a. (38) bauten 1964 ihre frühere Arbeit (39) weiter aus, indem sie schwangeren Frauen geringe (0,06-0,15 ppm), mittlere (0,05-0,6 ppm) und höhere (0,6-0,9 ppm) Fluorkonzentrationen in Tablettenform verabreichten. Die vorletzte Gruppe erhielt zusätzlich während der zweiten Hälfte der Schwangerschaft 1/2 mg F^- als NaF-Tablette. Untersucht wurden Plazenta (325-755 μ g) sowie 15 ml Blut. Bei geringer Fluoridaufnahme passiert das Fluoridion die Plazenta; sobald sie hoch ist, übernimmt die Plazenta eine regulative Rolle und schützt den Foeten vor exzessiven Dosen. Bei geringer Trinkwasserkonzentration war der Fluorgehalt des Nabelschnurblutes (0,165 ppm) höher als der des placentaren Gewebes (0,121 ppm). Eine positive Wechselbeziehung war zwischen dem F^- -Gehalt des mütterlichen Blutes und dem Nabelschnurblut zu erkennen. Dies besat, daß der Foet, wenn die F^- -Aufnahme durch die

Mutter gering ist, in seinem Blut das für sein Wachstum und seine Entwicklung nötige Fluor anreichert.

Bei einer höheren F-Aufnahme (0,6-1 ppm) steigt der F-Gehalt des mütterlichen Blutes (0,234 ppm) und des placentaren Gewebes (0,226 ppm) signifikant an, verglichen mit den vorherigen Werten.

Die F-Gehalte des Nabelschnurblutes aller Fülle mit hoher Fluoridenaufnahme waren niedriger als die Werte des mütterlichen Blutes und der placentaren Gewebe. Eine positive Wechselbeziehung besteht zwischen den Fluoridwerten des Nabelschnurblutes und des placentaren Gewebes. Dies zeigt allen an, daß der Fetus nur die Menge an Fluor anreichert, die er benötigt oder daß die Plazenta eine Teilschranke für die Passage großer F-Mengen darstellt. Dies wird bestätigt durch die Tatsache, daß es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Werten des Nabelschnurblutes gibt, wenn die mütterliche F-Aufnahme gering (0,176 ppm F-Blutgehalt) oder hoch (0,176 ppm F-Blutgehalt) ist. Es gibt also eine Teilschranke der Plazenta vor (vgl. ERICSSON und MALMNAES (30)).

In einer weiteren Studie untersuchen GEDALIA, ZUKERMAN und LEVENTHAL (37) 1965 die Fluoraufnahme der Knochen und Zähne in 1 ppm fluoridierten Gebieten in Beziehung zum Alter des Foeten. Der F-Gehalt wurde in Femur, Unterkiefer und Zähnen von 71 Foeten bestimmt. Es ist bekannt, daß der Fluorgehalt der Knochen und Zähne nahm mit zunehmendem Alter des Foeten - ähnlich wie in ihrer Studie von 1964 - zu, wobei die höchste Aufnahme im Knochen-system, die zweit-hohe im Zahnsystem zu verzeichnen war. Der Unterschied zwischen 0,5 bzw. 0,6 ppm (39) und 1 ppm fluoridierten Gebieten ist nicht signifikant, um eine gesteigerte foetale Aufnahme zu erkennen.

GEDALIA (38) konnte jedoch 1969 einen positiven Unterschied zwischen einem wenig und einem höher fluoridierten Gebiet feststellen. Der F-Ge-halt des Milchgebisses nahm ständig mit der in utero-

Entwicklung des Foeten zu und zwar von 2,63 mg% bei einem 5 Monate alten Foeten und 6,24 mg% bei einem 9 Monate alten Foeten in Gebieten mit 0,5-1 ppm fluoridiertem Wasser, während es in den 0,1 ppm fluoridierten keine nennenswerte Zunahme gab. Im Phosphatgehalt wurde in beiden Gebieten kein Unterschied gefunden. Lediglich der Calciumgehalt in den 0,5-1 ppm fluoridierten Gebieten war niedriger.

5. Zusammenfassung

Die Mineralisation der Knochen und Zähne (4. bis 8. Foetalmonat) beginnt in utero. Trotz zahlreicher sich widersprechender Untersuchungen darf gesagt werden, daß in Konzentrationen bis 1 ppm F^- der Foet die Menge bekommt, die für sein Mineralwachstum nützlich ist.

BLAYNEY und HILL (7) konnten den Nachweis erbringen, daß eine Fluoridgabe von 1 ppm F^- zu einem erhöhten Schutz der Milchzähne beitrage. Bei prae- und postnataler Verabreichung dieser Konzentration war bei den 6-8 jährigen Kindern eine Kariesreduktion bis zu 39,9% festzustellen. Deutlich waren auch die Ergebnisse zwischen den Kindern, deren Mütter kein Fluorid erhielten.

SCHÜTZMANNISKY (71a)erzielte durch ein zusätzliches 6-monatiges praenatales Fluortablettenangebot (1 ppm F^-) zum Halle'schen Trinkwasser (0,3 ppm F^-) einen Kariesabfall im Milchgebiß. Eine maximale Wirkung jedoch wurde erst bei prae- und postnataler Fluoridgabe erzielt. Hierbei war die dmf-Zahl aller Milchzähne und der Sechsjahrmolaren im Vergleich zu den rein praenatal und rein postnatal fluoridierten Gruppen deutlich vermindert.

dmf-Zahl = decayed, missing

filled (zerstörte, fehlende, gefüllte Zähne)

Bei dieser fluorprophylaktischen Konzentration kann eine toxische

Schädigung verneint werden. "Auf dem Symposium über Kariesprophylaxe durch Fluoride" (FICHTNER (34)), durchgeführt vom Bundesministerium für Gesundheitswesen 1969, wurde festgestellt, daß bei der u.a. von der Weltgesundheitsorganisation empfohlenen kariesprophylaktischen Dosis von 0,8 - 1 ppm F⁻ keine gesundheitlichen Schäden auftreten. Diese betreffen: Mangelismus, Allergien, Einflüsse auf das Zellwachstum, das Wachstum bestehender Tumoren, den Ablauf enzymatischer Reaktionen und Nierenschädigungen.

Wenn GLATZEL (41) "die intrauterine Zeit als die Schicksalszeit der Zähne" bezeichnet, so darf die Fluoridgabe in "physiologischen Dosen" während der Gravidität und weiterhin während des ganzen Lebens als protektive Maßnahme begrüßt werden.

Experimenteller Teil

1. Tierversuchsanordnung

50 weibliche, dreizehn Monate alte, Osborne-Mendel Ratten der XVIII. Generation - in Koloniezucht gehalten - wurden in 4 Wirkstoff- und 1 Kontrollgruppe zu je 10 Tieren eingeteilt. Die Paarung fand in Paarungskäfigen statt. Hierzu wurden je 5 weibliche Tiere vor Versuchsbeginn gewogen, mit Pikrinsäure gekennzeichnet und für 5 Tage mit je 2 Böcken zusammengelassen. Futter und Wasser standen ad libitum zur Verfügung.

Die einzelnen Gruppen erhielten :

Gruppe I	=	0 ppm F^- (= Kontrolle)
Gruppe II	=	5 ppm F^-
Gruppe III	=	10 ppm F^-
Gruppe IV	=	25 ppm F^-
Gruppe V	=	50 ppm F^-

Das Fluorid wurde als Natriumfluorid verabreicht. Die Lösungen wurden aus einer Stammlösung, die täglich frisch angesetzt wurde, in Polyäthylenflaschen zubereitet. Während der fünftägigen Paarungszeit wurden täglich Futter- und Wasserverbrauch gemessen.

Am sechsten Tag wurden die Böcke von den Weibchen getrennt und die weiblichen Tiere einzeln in Makrolonkäfige gebracht. Es erfolgte ab jetzt eine individuelle Futter- und Wassergabe. Der Verbrauch an Futter und Wasser wurde mit dem Gewicht wöchentlich gemessen. Die Tiere verbrachten während der ganzen Versuchsdauer in einem separaten Versuchsstall von $20 \pm 2^\circ C$ und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60-65%. Ab dem 21. Tage nach Paarungsbeginn wurden alle 2 Tage Gewichtskontrollen durchgeführt.

Die Würfe erfolgten innerhalb von 4 Tagen; die ersten am 23. Tag,

die letzter am 27. Tag nach dem Auseinandersetzen der Böcke und der Muttertiere. Sofort nach Geburt erfolgten Gewichtsbestimmungen der Mütter sowie der Jungtiere.

Weitere Kontrollen der Jungtiergewichte erfolgten am 4., 10. sowie am 17. Tag (letzter Versuchstag). Am letzten Versuchstag fand ferner noch eine Geschlechtsbestimmung statt.

2. Verwertung der Jungtiere

Am 17. Tag wurden die Jungtiere getötet und die Mandibulae präpariert. Daraus wurden teils mit Hilfe eines Operationsmikroskopes die ersten und zweiten Molaren entnommen und vom bedeckenden Epithel befreit. Die restlichen Tierkadaver wurden für spätere Untersuchungen tiefgefroren.

Um eventuelle Einflüsse des Formalins zu vermeiden, wurden die Zähne nicht darin aufbewahrt, sondern kurz mit Aceton gewaschen. Es wurde damit eine Fällung des Eiweisses bewirkt; damit konnte eine saubere Entfernung des restlichen Oberflächenepithels erfolgen. Ferner wurden alle nur äußerlich anhaftenden Fluoridionen entfernt, so daß nur das in der Zahnhartsubstanz abgelagerte Fluorid bei der Bestimmung erfaßt wird.

3. Methode der Fluoridbestimmung

a) Übersicht über die Verfahren

Mit Zunahme detaillierter Untersuchungen der Fluorwirkungen haben sich die Methoden der Fluorbestimmung verfeinert. War die Methode der Destillation nach WILLARD und WINTER (85) bis in die 60iger Jahre die Methode der Wahl, so ist man heute auf das wesentlich einfachere und leichtere Arbeiten mit Hilfe der Mikrodiffusion übergegangen. Nach QUENTIN (67) umfaßt jede exakte Ermittlung kleiner Fluormengen 2 aufeinanderfolgende Arbeitsgänge :

1. Isolierungsphase : Hier wird das Fluorid von den anderen Bestandteilen des Untersuchungsmaterials abgetrennt.
2. Bestimmungsphase : Mit ihr wird die quantitative Bestimmung - heute auf colorimetrischem Wege - vorgenommen.

aa) Destillation nach WILLARD und WINTER (85)

In der wohl ältesten Isolierungsphase werden die organischen Proben (Zähne, Knochen usw.) nach ihrer Veraschung einer Wasserdampf-Säure-Destillation unterworfen. Diese erfolgt entweder mit Perchlorsäure oder Schwefelsäure. Im Temperaturbereich zwischen 130 und 150°C destilliert das Fluorid als Fluorwasserstoff ab. Die eigentliche Fluoridbestimmung erfolgt durch Titration oder Colorimetrie.

bb) Trennung durch Diffusion

SINGER und ARMSTRONG (74, 75) beschreiben als erste 1954 ein Verfahren, welches eine exakte Fluoridbestimmung in kleinen Bereichen erlaubt. Dieses Isothermverfahren - im angelsächsischen als Mikrodifffusion bezeichnet - weist große Vorteile gegenüber der Destillation nach WILLARD und WINTER (85) auf, die BÄUMLER und GLINZ (4) wie folgt zusammenfassen :

1. Geringerer Zeit- und Arbeitsaufwand, um auch Serienanalysen zu ermöglichen;
2. Einfache apparative Ausrüstung;
3. Einfache Handhabung, damit auch Laborhilfspersonal beauftragt werden kann;
4. Große Empfindlichkeit (1-10 μ evtl. unter 1 μ), womit eine kleine Einwaage ermöglicht wird;
5. Gute Reproduzierbarkeit und geringere Anfälligkeit für störende Begleitungen;

6. Geeignet für Zähne, Knochen usw., die Calcium und Phosphat enthalten.

Neben einer sehr genauen Fluoridbestimmung, erlaubt das Verfahren, daß eine Veraschung umgangen werden kann, womit Fehlerquellen bei der Analyse ausgeschaltet werden.

Zur Durchführung der Diffusion benutzte WHARTON (84) "Conway-Schalen" aus Polyäthylen. Die verschließbaren Schalen haben einen inneren Ring, der mit Natronlauge beschickt wird und einen äußeren, der die Fluorprobe und die Perchlorsäure enthält. Bei einer Erwärmung auf 60°C über ca. 24 Std. entweicht aus der Untersuchungsprobe das Fluorid als gasförmiger Fluorwasserstoff und wird im inneren Ring von der Natronlauge gebunden. Die Lösung steht jetzt zur Colorimetrie bereit.

BUTTNER, SCHULKE und SOYKA (20) haben in Anlehnung an STEGEMANN und JUNG (80) das Verfahren vereinfacht, in dem sie die Diffusion in verschließbaren Polyäthylenstopfen vornahmen. An eingehängte und mit NaOH getränkte Filterpapierstreifen, die als alkalische Acceptoren dienten, wurde der Fluorwasserstoff gebunden. Die Papierstreifen wurden nach Beendigung der Diffusion mit Wasser eluiert und im Eluat konnte der F-Gehalt colorimetrisch bestimmt werden.

BÄUMLER und GLINZ (4) entwickelten 1964 ein Diffusionsgerät aus Polystopfen, in welchem die Papierstreifen zwecks besserer Resultate schräg eingehängt werden. Hierdurch wurde die Diffusionszeit noch verkürzt. Eine Weiterentwicklung nach BÄUMLER sind die Polystopfen (O. Kleiner AG, CH 5610 Wohlen-6) Größe B 34. In dieses billige und einfache Diffusionsgerät können auch mittels Platintiegel veraschte Proben eingeführt werden. Über die Proben wird rundes, mit NaOH getränktes, Filterpapier gelegt, welches den Fluorwasserstoff auffängt.

b) Colorimetrie und Photometrie

Bisherige Verfahren, die auf einer Ausbleichung der Farblösung, Zinn-alkalizin, Zinn-alkalizin, Spurene etc. beruhen, sind durch die empfindlicher reagierende Alizarinkomplexmethode abgelöst worden. Hier erfolgt - was für die Colorimetrie weitaus günstiger ist - keine Ausbleichung der Farblösung, sondern eine Farbintensivierung bzw. Neubildung eines Farbkomplexes (QUENTIN, 67).

BELCHER, LEONARD und WEST (5) fanden 1959 eine Reaktion zwischen dem Fluorid, seltenen Erden und Alizarinkomplexen (= 3-Amino-2-naphthyl-alizarin-N, N-diessigsäure). Für den seltenen Erden bildet z.B. das Cer bzw. Lanthan mit Alizarinkomplexen ein rotes Chelat. Bei Zusatz von Fluorid bildet sich ein rot-blau gefärbter Doppelkomplex. Hierbei steigt die Empfindlichkeit von Lanthanchelat größer als die des Cerchelates.

Nach BUCK (18) läßt sich diese Empfindlichkeit noch steigern, wenn nicht rein wässrige Medien verwendet. Durch Zusatz von Aceton (Wasser : Aceton = 1 : 1) erreicht man eine 3-fache Empfindlichkeitssteigerung. Ferner wird eine bessere Stabilität der Farbkomplexlösung erreicht. Somit ist die Linearität (Bouguer-Beer'sches Gesetz) der Kurve zwischen 0 und 30 µg Gesamtvolumen an Farbkomplexlösung erzielt.

BUCK (19) weist weiter darauf hin, daß die Empfindlichkeit der Farblösung noch gesteigert werden kann. Nach seinen Versuchen hat das Lanthan-keggen 10-fache Empfindlichkeit bei einer pH-Wert von 4,6 und einer Wellenlänge im Photometer von 610-620 nm.

Nach den Untersuchungen von QUENTIN (67) bewährt sich eine Lösung, die 25% Aceton enthält und mit Bernsteinsäure auf pH 4,6 abgepuffert ist. Das Absorptionsmaximum der blauen Komplexverbindung liegt bei 610 nm.

4. Durchführung der F-Bestimmung

Die Fluoridbestimmung durch Makrodiffusion und anschließender Colorimetrie erfolgte in dieser Arbeit nach der Vorschrift von BÄUMLER und GLINZ (4), sowie nach BÄUMLER (2). Die Photometrie wurde im Beckman-Spektralphotometer DU-2 bei einer Wellenlänge von 615 nm in 5 cm Cuvetten durchgeführt.

a) Diffusion

Die 4 Molaren jedes Jungtieres werden gewogen und in einem Diamantmörser zerstampft. Die zerkleinerte Probe dient weiterum als Einwaage für die Diffusionsgefäße. In jedes Gefäß werden zur Probe 1 ml Aqua bidest. und 3 ml Perchlorsäure (70%ige) gegeben. Darüber wird ein mit 0,08 ml 1N NaOH getränktes rundes Filterpapier (Whatmanpapier, bzw. Filterpapier Nr. 541a der Fa. Schleicher und Schüll) gelegt. Das Gefäß wird anschließend fest verschlossen und für 25 Std. bei 54°C in einen Wärmeschrank gestellt.

b) Colorimetrische Bestimmung

Nach erfolgter Diffusion werden die Gefäße geöffnet und das Filterpapier in 25 ml Meßkolben übergeführt. Nach Zugabe von 5 ml Aqua bidest. und einem Tropfen Phenolphthalein wird tropfenweise solange 0,1N Perchlorsäure zugegeben, bis die rote Farbe verschwindet. Nun werden 10 ml Reagenzmischung zugegeben und mit Aqua bidest. bis zur Marke aufgefüllt und wiederum 2 Std. in einen dunklen, auf 20°C temperierten Schrank gestellt. Die Extinktionsmessung erfolgt bei einer Wellenlänge von 615 nm und einer Schichtdicke von 5 cm gegen die Blindlösung der Reagenzien im Beckman-Photometer.

c) Aufstellen einer Eichkurve

Zur Herstellung der Eichlösung werden 221,1 mg NaF in 1.000 ml Aqua bidest. gelöst, 10 ml dieser Lösung werden wiederum mit Aqua

bidest. auf 1 000 ml gegeben. 1 ml dieser Lösung enthält demnach $1 \mu\text{g F}^-$, 0,1 ml entsprechen $0,1 \mu\text{g F}^-$.

0,1 bis 5 ml - entsprechend einer Menge von $0,1 - 5 \mu\text{g F}^-$ - werden mit einer 1 ml bzw. 5 ml Meßzelle in einen 25 ml Meßkolben gegeben und mit 10 ml Reagenzlösung versetzt und bis zur Marke mit Aqua bidest. aufgefüllt. Ein Kolben ohne Fluorid dient als Blindlösung. Die photometrische Messung erfolgt ebenfalls in 5 cm Küvetten bei 615 nm.

Die Eichkurven werden ermittelt, nachdem die jeweiligen Reagenzien 1 bis 2 Tage gealtert sind. werden die Lösungen im Dunkeln aufbewahrt, so bleiben die Eichwerte für ca. 4 Wochen konstant.

Bei den durchgeführten Analysen wurden trotzdem zu den unbekannten Lösungen stets einige Eichlösungen zur Kontrolle mitgemessen. Es ergaben sich hierbei keine Abweichungen.

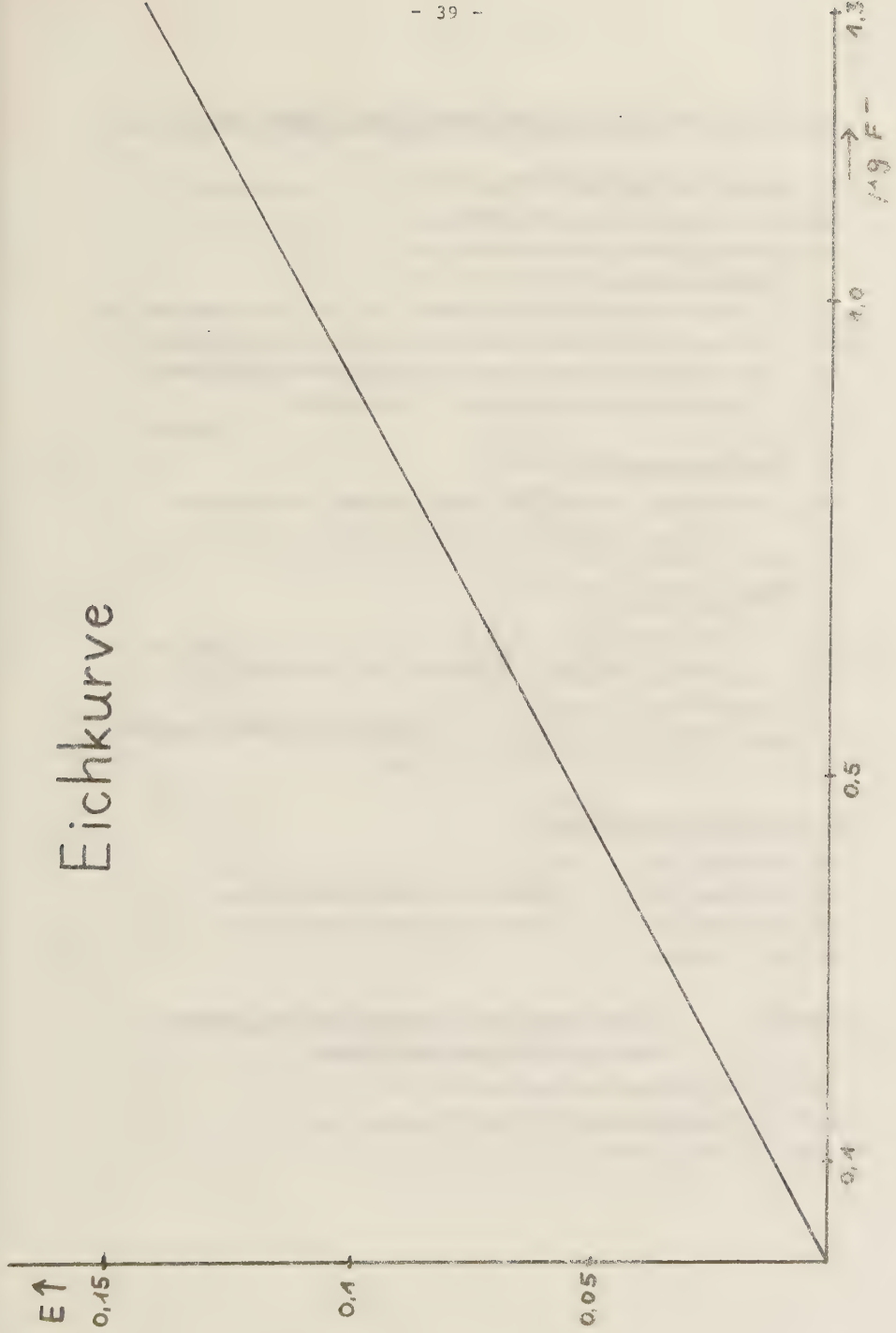
d) Ansatz der Reagenzien

Die Reagenzien wurden nach der Vorschrift von BAÜMLER (2) angesetzt. Wichtig ist, daß die angegebenen pH-Werte eingehalten werden. Nach QUENTIN (68) bleiben die Lösungen dann für 2-3 Monate im Kühlschrank beständig.

e) Wasser- und Futteranalysen

Diese Analysen wurden ebenfalls nach BAÜMLER (2,4) durchgeführt. Die Analysen des Trinkwassers ergaben ohne jeglichen Fluorzusatz einen natürlichen Gehalt von 0,63 ppm. Die Futteranalysen dagegen führten zu folgendem Ergebnis. Nach Angaben der Fa. ALTROMIN (1) beträgt der Fluorgehalt des Futters "Altromin R" 400 mg (μg) pro 1 000 g Diät.

Eichkurve



Reagenzlösungen zur Fluorbestimmung nach BAUMLER (2)

I. Alizarinkomplexonlösung 0,0005 m

192,4 mg Alizarinkomplexon werden in
50 ml Aqua bidest unter Zugabe von
4 ml in NaOH gelöst
0,1 g Natriumacetat krist. zugeben und mit Aq. bidest auf ca.
900 ml verdünnt. Durch Zugabe von
3-4 ml in HCl wird ein pH von 5,0 eingestellt und die
Lösung im Meßkolben auf 1 l gestellt.

II. Lanthannitratlösung 0,0005 m

216,5 mg Lanthan (III)nitrat + $6\text{H}_2\text{O}$ werden im Meßkolben
mit Aqua bidest auf 1 l gestellt.

III. Acetatpuffer pH 4,3

105 g Natriumacetat . $3\text{H}_2\text{O}$ und
100 ml Eisessig werden im Meßkolben mit Aq. bidest auf 1 l
gestellt.
Danach noch soviel (ca. 20-50 ml) Eisessig zugeben,
bis der pH-Wert erreicht ist.

Mischung der Reagenzien :

100 ml Lsg. I
20 ml Lsg. III werden im Meßkolben mit Aqua
100 ml Lsg. II bidest auf 500 ml gestellt
200 ml Aceton

Anhang : Silberperchloratlösung 40%ig bei Chlorid-
haltigen Untersuchungsproben

23,8 g Silberoxid werden gelöst in
140 g Perchlorsäure (70%ig); verdünnt mit
23 ml Aqua bidest

F-Bestimmung durch Diffusion nach BAUMLER (2)

1. Zahnmaterial . 20-40 mg Schmelz oder Dentin
1 ml Aqua bidest
3 ml HClO_4 conc. (70%ig)
24-26 Std. bei $50-55^\circ\text{C}$ im Trockenschrank
2. Knochenpulver Wie Zahnmaterial
oder Asche
3. Wasser 2 ml H_2O
5 ml HClO_4 conc. (70%ig)
oder :
1 ml H_2O
3 ml HClO_4 conc. (70%ig)
24-26 Std. bei $50-55^\circ\text{C}$ im Trockenschrank
4. Kochsalz 2 ml 1%ige Lösung
0,4 ml AgClO_4 -Lsg. 40%
5 ml HClO_4 conc. (70%ig)
48-60 Std. bei $50-55^\circ\text{C}$ im Trockenschrank
5. Urin 2 ml Urin
0,4 ml AgClO_4 -Lsg. 40%
5 ml HClO_4 conc. (70%ig)
48-60 Std. bei $50-55^\circ\text{C}$ im Trockenschrank

5. Statistische Auswertungsmethode

Als erstes wird eine einfache Datenbeschreibung, d.h. Fallzahl, Mittelwerte und Standardabweichung sowie Konfidenzbereiche der erhobenen Daten tabellarisch aufgeführt.

Mit Hilfe der Kovarianzanalyse (82) wurde die von den Muttertieren während der gesamten Versuchsdauer (von Paarungsbeginn bis zum 17. Tag post partum) aufgenommene F^- -Menge zu der Anzahl der geworfenen bzw. aufgezogenen Jungen in Beziehung gesetzt und auf mehr als zufällige Unterschiede geprüft.

6. Ergebnisse

Von den 50 Ratten der Gruppen I bis V wurden 35 trächtig. Bei 4 Weibchen starben die Würfe aus. Eine genaue Anzahl der Mütter und Jungtiere sind in Tabelle I dargestellt.

Tabelle II und III zeigen den Futter- und Wasserverbrauch der trächtigen Ratten während der gesamten Versuchsdauer. Die Angaben beziehen sich nur auf die Weibchen, die Junge großzogen.

Tabelle IV beinhaltet die Mittelwerte der Flucridaufnahme der einzelnen Gruppen im Futter und Trinkwasser während der Versuchsdauer mit Standardabweichungen und Konfidenzintervallen. Während die F^- -Aufnahme im Futter annähernd die gleiche ist, ist die F^- -Aufnahme im Trinkwasser entsprechend den unterschiedlichen verabreichten Konzentrationen von Gruppe I zu Gruppe V erhöht.

Tabelle V zeigt die Analysenergebnisse. Ergänzend sind wie in Tabelle IV neben der Fallzahl, Standardabweichungen und die Konfidenzintervalle für $P = 0,01$ und $p = 0,05$ hinzugefügt. Die unterschiedliche Anzahl der Tiere zu Beginn der Analyse im Vergleich zu der Anzahl der abschließenden Ergebnisse kommt da-

durch zustande, daß einige Extinktionen negative Werte erreichten und somit keine Fluoridwerte angegeben werden konnten.

Tabelle VI gibt in einer einfachen Datenbeschreibung die Geburtsgewichte der Jungtiere am 1.Tag post partum der Gruppen I bis V wieder.

Tabelle VII enthält das Ergebnis der Kovarianzanalyse der Gruppen I bis V bezogen auf die Anzahl der Jungen pro Muttertier. Eine Abnahme der Gruppen III und IV des Jungtiergewichtes gegenüber der Kontrolle und der Gruppe II wird durch den Signifikanztest in Tabelle VIII bestätigt.

Eine Signifikanz besteht zwischen der Kontrolle und den Gruppen III und IV, ferner zwischen den Gruppen II und III sowie zwischen II und IV. Außerdem bestand Signifikanz zwischen den Gruppen III und V, sowie zwischen IV und V.

Tabelle IX und X geben analog Tabelle VII und VIII die korrigierten Mittelwerte sowie den Signifikanztest für die Jungtiergewichte am 17. Tag post partum wieder. Hier war eine Abnahme der Gruppen IV und V gegenüber der Kontrolle, der Gruppe II und Gruppe III festzustellen. Dies ergibt der Signifikanztest in Tabelle X.

Die korrigierten Mittelwerte durch die Kovarianzanalyse bezüglich des Fluoridgehaltes der Zähne, bezogen auf die Anzahl der vorhandenen Jungtiere pro Weibchen sind in Tabelle XI aufgeführt.

Tabelle XII ergibt den zugehörigen Signifikanztest. Gegenüber der Kontrolle ($0,465 \mu\text{g F}^-$) wiesen die Gruppen II ($0,508 \mu\text{g F}^-$), IV ($0,180 \mu\text{g F}^-$) und V ($0,266 \mu\text{g F}^-$) signifikante Unterschiede auf. Keine Signifikanz bestand zwischen der Kontrolle und der Gruppe III ($0,431 \mu\text{g F}^-$). Eine Signifikanz war ferner zwischen der Gruppe II und den Gruppen III, IV und V festzustellen; ebenso zwischen der Gruppe III und der Gruppe V zu erkennen. Kein signifikanter Unterschied konnte zwischen der Gruppe IV und der Gruppe V ermittelt werden.

Einfache Datenbeschreibung

Tabelle I

Gruppe	n ♀ bei Versuchs- beginn	Träch- tig	n ♀ die Jungen aufgezogen	n ♀ steril	n Jungen am 1.Tag	n der auf- gezogenen Jungen
I	10	7	7	3	57	44
II	10	9	9	1	82	74
III	10	7	6	3	58	48
IV	10	6	5	4	43	32
V	10	6	4	4	42	34

Tabelle II

Futteraufnahme der trächtigen Muttertiere (g) während der Versuchs-
dauer

Gruppe	n	$\bar{x}$ in g	s	Konfidenzbereiche für			
				p=0,01		p=0,05	
I	7	1254	122	1084	1425	1142	1367
II	9	1300	168	1112	1488	1171	1429
III	6	1262	104	1090	1433	1152	1371
IV	5	1218	145	919	1517	1037	1393
V	4	1254	131	873	1635	1046	1461

Tabelle III

Wasseraufnahme der trächtigen Muttertiere (ml) während der
Versuchsdauer

Gruppe	n	$\bar{x}$ in ml	s	Konfidenzbereiche			
				p=0,01		p=0,05	
I	7	1573	90	1447	1698	1490	1656
II	9	1738	292	1411	2064	1513	1967
III	6	1588	119	1393	1784	1464	1713
IV	5	1554	222	1096	2011	1278	1829
V	4	1569	151	1129	2010	1329	1810

n = Anzahl der Muttertiere

$\bar{x}$ = Mittelwert

s = Standardabweichung

Einfache Datenbeschreibung

Tabelle IV

Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichung (s) und Konfidenzintervalle. Fluoridaufnahme der einzelnen Gruppen im Futter und Wasser in μg während des Versuches.

	Fall- zahl	$\bar{x}$	s	Konfidenzintervalle			
				p=0,01	p=0,05		
<u>Gruppe I</u>							
F ⁻ i.Futter 7		502	49	433	584	457	547
F ⁻ i.Wasser 7		991	56	912	1070	939	1047
F ⁻ i.Futter 7 u.Wasser		1492	75	1388	1597	1423	1562
<u>Gruppe II</u>							
F ⁻ i.Futter 9		520	67	445	595	468	572
F ⁻ i.Wasser 9		9783	1644	7944	11622	8519	11047
F ⁻ i.Futter 9 u.Wasser		10303	8528	8418	12188	9008	11599
<u>Gruppe III</u>							
F ⁻ i.Futter 6		505	42	436	573	461	548
F ⁻ i.Wasser 6		16882	1261	14806	18959	15558	18206
F ⁻ i.Futter 6 u.Wasser		17387	1272	15293	19480	16052	18722
<u>Gruppe IV</u>							
F ⁻ i.Futter 5		487	58	367	607	415	559
F ⁻ i.Wasser 5		39819	5692	28098	51539	32751	46887
F ⁻ i.Futter 5 u.Wasser		40306	5728	28512	52100	33194	47418
<u>Gruppe V</u>							
F ⁻ i.Futter 4		502	52	349	654	418	585
F ⁻ i.Wasser 4		79464	7641	57149	101779	67305	91622
F ⁻ i.Futter 4 u.Wasser		79965	7687	57514	102416	67733	92198

Einfache Datenbeschreibung

Tabelle V

Mittelwerte ($\bar{X}$), Standardabweichung (s) und Konfidenzintervalle.
 Analysenergebnisse. Anzahl n, der Jungtiere und Jungtiergewichte.

Gruppe I	n	$\bar{X}$	s	Konfidenzintervalle			
				p=0,01		p=0,05	
Absolutes Jungengew. am 17.Tag (Versuchs-ende) i.g.	44	24,9	5,1	22,8	27,0	23,4	26,5
Gewicht d. Zähne (Jungtiere) in mg	44	18,3	2,2	17,4	19,2	17,6	19,0
Einwaage in mg (Zahnmaterial)	44	16,6	2,1	15,7	17,4	15,9	17,2
F ⁻ -Gehalt d. Einwaage i. μ g (Zahnmaterial)	41	0,42	0,29	0,30	0,54	0,33	0,51
F ⁻ -Gehalt i. μ g bezogen auf Gesamtgew. d. Zähne	41	0,46	0,33	0,33	0,60	0,36	0,57
<u>Gruppe II</u>							
Absolutes Jungengew. am 17.Tag (Versuchs-ende) i.g.	74	24,8	3,5	23,8	25,9	24,0	25,6
Gewicht d. Zähne (Jungtiere) in mg	74	20,1	2,4	19,4	20,8	19,5	20,7
Einwaage i. mg (Zahnmaterial)	74	17,9	2,4	17,2	18,7	17,4	18,5
F ⁻ -Gehalt d. Einwaage in μ g (Zahnmaterial)	72	0,42	0,25	0,37	0,53	0,39	0,51
F ⁻ -Gehalt in μ g bezogen auf Gesamtgew. d. Zähne	72	0,50	0,27	0,42	0,59	0,44	0,57

Tabelle V (Fortsetzung)

Tabelle V (Fortsetzung)				Konfidenzintervalle			
	n	$\bar{x}$	s	p=0,01		p=0,05	
<u>Gruppe III</u>							
Absolutes Jungengew. am 17.Tag (Versuchsende) i.g.	48	22,7	3,2	21,4	23,9	21,7	23,6
Gewicht d. Zähne (Jungtiere) in mg	48	19,0	2,0	18,3	19,8	18,5	19,6
Einwaage in mg (Zahnmaterial)	48	17,3	1,9	16,6	18,1	16,8	17,9
F ⁻ -Gehalt d. Einwaage in µg (Zahnmaterial)	47	0,40	0,23	0,31	0,49	0,33	0,46
F ⁻ -Gehalt in µg bezogen auf Gesamtgew. d. Zähne	47	0,43	0,24	0,34	0,53	0,36	0,50
<u>Gruppe IV</u>							
Absolutes Jungengew. am 17.Tag (Versuchsende) i.g.	32	21,0	5,8	18,2	23,8	18,9	23,1
Gewicht d. Zähne (Jungtiere) in mg	32	17,4	3,1	15,9	18,9	16,3	18,5
Einwaage in mg (Zahnmat.)	32	16,1	3,0	14,7	17,6	15,1	17,2
F ⁻ -Gehalt d. Einwaage in µg (Zahnmat.)	28	0,17	0,11	0,12	0,23	0,13	0,22
F ⁻ -Gehalt in µg bezogen auf Gesamtgew. d. Zähne	28	0,19	0,12	0,13	0,25	0,14	0,23
<u>Gruppe V</u>							
Absolutes Jungengew. am 17.Tag (Versuchsende) i.g.	34	21,0	2,6	19,8	22,2	20,1	21,9

Gruppe V (Fortsetzung)

	n	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	Konfidenzintervalle			
				p=0,01		p=0,05	
Gewicht d. Zähne (Jungtiere) in mg	34	18,6	2,3	17,6	19,7	17,8	19,4
Einwaage in mg (Zahnmat.)	34	17,5	2,2	16,4	18,5	16,7	18,2
F ⁻ -Gehalt d. Einwaage in µg (Zahnmat.)	26	0,24	0,16	0,16	0,33	0,18	0,31
F ⁻ -Gehalt in µg bezogen auf Gesamtgewicht d. Zähne	26	0,26	0,17	0,17	0,35	0,19	0,33

Tabelle VI

Einfache Datenbeschreibung. Mittelwerte $\bar{x}$, Standardabweichung $s_{\bar{x}}$ und Konfidenzbereiche.

Geburtsgewichte der Jungtiere am 1. Tag post partum der Gruppen I bis V in g.

	Fallzahl	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	Konfidenzintervalle			
				p=0,01		p=0,05	
Gruppe I	57	6,3	0,73	6,0	6,5	6,1	6,5
Gruppe II	82	6,3	0,83	6,1	6,6	6,2	6,5
Gruppe III	58	5,8	0,73	5,5	6,0	5,6	6,0
Gruppe IV	44	5,7	0,11	5,3	6,0	5,4	5,9
Gruppe V	42	6,3	0,67	6,0	6,5	6,1	6,5

Tabelle VII

Jungtiergewicht in g für den 1. Tag post partum der Gruppen I bis V bezogen auf die Anzahl der Jungen pro ♀ (n)

Ergebnis der Kovarianzanalyse (82)

Gruppe	n	$\bar{x}$	$\bar{x}$ (korrigiert)	$s_{\bar{x}}$ (korrigiert)
I	57	6,3	6,3	0,30
II	82	6,3	6,4	0,09
III	58	5,8	5,8	0,10
IV	44	5,7	5,6	0,12
V	42	6,3	6,2	0,12

Tabelle VIII

Ergebnis des Signifikanztestes für die Jungtiergewichte am
1. Tag post partum zu Tabelle VII.

Gruppe	II	III	IV	V
I	-	++	++	-
II		++	++	-
III			-	++
IV				++

++ = Signifikanz

- = keine Signifikanz

Tabelle IX

Jungtiergewichte in g für den 17. Tag (letzter) Versuchstag
post partum der Gruppen I bis V, bezogen auf die Anzahl der
Jungen pro ♀ (n)

Ergebnis der Kovarianzanalyse (82)

Gruppe	n	$\bar{x}$	$\bar{x}$ (korrigiert)	$s_{\bar{x}}$ (korrigiert)
I	41	24,9	23,4	0,48
II	72	24,8	25,5	0,36
III	57	22,7	22,9	0,45
IV	28	21,0	20,2	0,55
V	26	21,0	22,0	0,54

Tabelle X

Ergebnis des Signifikanztestes für die Jungtiergewichte (17.
Tag post partum) zu Tabelle IX

Gruppe	II	III	IV	V
I	-	-	++	++
II		-	++	++
III			++	++
IV				++

++ = Signifikanz

- = keine Signifikanz

Tabelle XI

F⁻-Gehalt der Zähne der Jungtiere bezogen auf die Anzahl der
vorhandenen Jungtiere pro ♀ (n)

Ergebnis der Kovarianzanalyse (82)

Gruppe	n	$\bar{x}$	$\bar{x}$ (korrigiert)	$s_{\bar{x}}$ (korrigiert)
I	41	0,464	0,465	0,45
II	72	0,504	0,508	0,33
III	57	0,430	0,431	0,40
IV	28	0,187	0,180	0,28
V	26	0,259	0,266	0,29

Tabelle XII

Ergebnis des Signifikanztestes für den F⁻-Gehalt der Zähne zu Ta-
belle XI

Gruppe	II	III	IV	V
I	++	-	++	++
II		++	++	++
III			++	+
IV				-

++ = Signifikanz + = auffälliger Unterschied

- = keine Signifikanz

7. Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegenden Analysen zeigen, daß mit der beschriebenen Methode der Mikrodifffusion und anschließender Colorimetrie mit Lanthan-Alizarinkomplexen eine Fluoridbestimmung im γ Bereich vorgenommen werden kann.

Die Fluoridanalysen der Zähne mit nachfolgender Kovarianzanalyse ergaben, daß gegenüber der Kontrolle die Gruppe II einen höheren F^- -Gehalt, die Gruppen IV und V mit Konzentrationen von 25 und 50 ppm F^- im Trinkwasser signifikant niedrigere Fluoridgehalte aufwiesen.

Es darf angenommen werden, daß in Konzentrationen bis 10 ppm F^- ein unbeschränkter Fluoridtransfer durch die Plazenta bzw. durch die Milch stattfindet und der Foet seinen zur Mineralisation nötigen Fluoridanteil erhält. 25 ppm F^- und mehr scheinen auf einen Mechanismus zu stoßen, der einen plazentaren Transfer und Milchtransfer des Fluorids stark einschränkt. Die Annahme, daß eine Plazentarschranke besteht, deckt sich mit den Ergebnissen von GEDALIA u.Mitarb. (37), die ebenfalls eine regulative Rolle der Plazenta bezüglich des F^- -Transfers fanden. Bei geringer Aufnahme passiert das Fluoridion die Plazenta; sobald sie hoch ist, schützt sie den Foeten vor toxischen Dosen. Eine Teilschranke der Plazenta fanden u.a. auch ERICSSON und MALMNAES (30), MAPLESDEN u.Mitarb. (58), SMITH (77), GARDNER (36) und FELTMAN (32).

Im Gegensatz hierzu stehen u.a. BUTTNER (21), KNOUFF (52), MURRAY (64), HARVEY (44), HELD (46), SUTTIE (81) und MINOGUCHI (SMITH (76)).

Hierbei muß jedoch außerdem berücksichtigt werden, daß keine Literatur gefunden wurde, die sich mit der Fluoridanalyse von 17 Tage alten Rattenzähnen befaßte. Vielmehr wurden - wahrscheinlich

aus Gründen mangelnder Analysemethoden - entweder das gesamte Tier oder Teile des Knochensystems verascht und auf ihren F^- -Gehalt hin analysiert.

Bezüglich der Jungtiergewichte liegen keine vergleichenden Angaben aus Veröffentlichungen vor. Aus der durchgeführten Kovarianzanalyse einschließlich des Signifikanztestes ist erkenntlich, daß mit zunehmender Fluorkonzentrationsgabe an die Mutter ein abnehmendes Gewicht der Jungtiere erfolgt. Dies zeigt sich besonders deutlich am 17. Tag post partum.

8. Zusammenfassung

Es wurde tierexperimentell untersucht, inwieweit durch Fluoridgabe an Ratten eine Anreicherung des Fluorids in den Zähnen der Jungtiere erfolgen kann. Hierzu wurden 5 Gruppen weiblicher dreizehn Monate alter Osborne-Mendel Ratten der XVIII Generation Natriumfluorid in Konzentrationen von 0, 5, 10, 25 und 50 ppm F^- von der Paarung bis zum 17. Tage post partum zusätzlich zur Nahrung (Altromin R) im Trinkwasser verabreicht.

1. Mit der angewandten chemischen Analysenmethode konnte eine Fluoridbestimmung in einem sehr empfindlichen Bereich ($0 - 1 \mu g F^-$) vorgenommen werden.
2. Bezüglich der Beziehung der NaF -Konzentrationen und einer dadurch verursachten Sterilität lassen sich wegen der zu geringen Anzahl und dem Alter der verwendeten Versuchstiere keine Aussagen machen; dies gilt auch für die Anzahl der aufgezogenen Jungtiere.
3. Mit Zunahme der F^- -Konzentrationen lassen sich in Gruppe IV und V signifikant niedrigere Jungengewichte feststellen.
4. Eine Abnahme der Zahngewichte in Zusammenhang mit einer Zunahme der F^- -Konzentrationen ist nicht erkennbar.
5. Die Fluoridanalysen der Zähne (4 Molaren des Unterkiefers) mit nachfolgender Kovarianzanalyse ergaben, daß gegenüber der Kontrolle die Gruppe II einen höheren F^- -Gehalt, die Gruppen IV und V mit Konzentrationen von 25 und 50 ppm F^- im Trinkwasser, signifikant niedrigere Fluoridgehalte aufwiesen.

Literaturverzeichnis

1. Fa. ALTROMIN GmbH
Mitteilung vom 19.3.1971
2. BAÜMLER, J. :
Mitteilung vom 28.5.1971
3. BAÜMLER, J. :
The Isolation of Fluoride by Microdiffusion Techniques.
Caries Res. 4, 281-287 (1967)
4. BAÜMLER, J. und E. GLINZ :
Bestimmungen von Fluoridionen im Mikrogrammbereich.
Mitt.Lebensmittelunters.Hyg. 29, 250-264 (1964)
5. BELCHER, R., M.A. LEONARD and T.S. WEST :
A new spot test for the detection of fluoride-ion.
Talanta 2, 92 (1959)
6. BIBBY, B.G. and M. van KESTEREN :
The effect of fluorine on the mouth bacteria.
J.dent.Res. 19, 391-402 (1940)
7. BLAYNEY, J.R. and I.N. HILL :
Evanston Dental Caries Study XXIV.
Prenatal fluorides - value of waterborne fluorine during pregnancy.
J.Amer.dent.Ass. 69, 291-294 (1964)
8. BOISSEVAIN, C.H. and W.F. DREA :
Spectroscopic determination of fluorine in bones,
teeth and other organs, in relation to fluorine in
drinking water.
J.dent.Res. 13, 495-500 (1933)
9. BOREI, H. :
Inhibition of cellular oxidation of fluorine.
Ark.Kemi.Mineral. 8, 1-215 (1945)
10. BRAMSTEDT, F. :
Der Wirkungsmechanismus der Fluoride als karieshemmende
Substanzen.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 23, 111 (1968)
11. BRAMSTEDT, F., A. KRÖNCKE und R. NAUJOKS :
Über die Aktivierung des Kohlenhydratabbaues im Speichel
durch niedere Fluorkonzentrationen.
Naturwissenschaften 43, 109-110 (1956)

12. BRAMSTEDT, F., A. KRÖNCKE und R. NAUJOKS :
Über den Einfluß niederer Fluorkonzentrationen auf den
Kohlenhydratabbau im Speichel kariesanfälliger und
-resistenter Personen.
Z.proph.Med. 2, 36-40 (1957)
13. BRINCH, O. und K. ROHOLM :
Zwei Fälle von mottled enamel nach chronischer Fluor-
vergiftung der Mutter.
Paradentium, Berlin 6, 147 (1934)
14. BRINER, W.W. and M.D. FRANCIS :
The effect of enamel fluorid on acid production by lacto-
bacillus casei.
Arch.oral.Biol. 7, 541-550 (1962)
15. BRUDEVOLD, F., H.G. McCANN and P. GRØN:
Caries resistance as related to the chemistry of the
enamel.
In : Ciba Foundation Symposium on Caries-Resistant Teeth.
London 1965, S. 121
16. BRUDEVOLD, F., L.I. STEADMAN and F.A. SMITH :
Inorganic and organic components of tooth structure.
Ann.N.Y. Acad.Sci. 85, 110-132 (1960)
17. BRZEZINSKI, A. and I. GEDALIA u.a :
Fluorid metabolism in pregnant rats.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 108, 343-345 (1961)
18. BUCK, M. :
Die Bestimmung kleiner Fluorgehalte in Pflanzen.
Z.anal.Chem. 193, 101-112 (1963)
19. BUCK, M. :
Eine Methode zur Bestimmung von Fluor-Ionen in der Luft.
Ber.Landesanstalt.Bodennutzungsschutz 4, 7-31 (1963)
20. BÜTTNER, W., S. SCHÜLKE und S. SOYKA :
Eine einfache Bestimmung kleiner Mengen Fluor in Knochen
und Zahnhartgeweben durch Diffusion.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 18, 24-28 (1963)
21. BUTTNER, G. and J.C. MUHLER :
Fluoride placental transfer in the rat.
J.dent.Res. 37, 326-329 (1958)
22. CAPOZZI, L. and P. BRUNETTI u.a. :
Enzymatic Mechanism of Action of Some Fluorine Compounds.
Caries Res. 1, 69-77 (1967)

23. CARLSTRÖM, D. :
X-ray crystallographic studies on the apatite and
calcified structures.
Acta radiol., Stockholm Supplement 121, 33-37 (1955)
24. COHEN, M., R.A. WINER and W.A. CURBY :
Transport of F^{18} in maternal fetal circulation of
the rat.
J.Dent.Res. 38, 673 (1959)
25. DEAN, H.T., R. JAY u.a. :
Domestic water and dental caries II. A Study of 2832
white children, aged 12 to 14 years, of eight sub-
urban Chicago communities, including L. acidophilus
studies of 1761 children.
Publ.Hlth.Rep. 56, 761-792 (1941)
26. DEAN, H.T., F.A. ARNOLD and E. ELVOVE :
Domestic water and dental caries V. Additional studies
of the relation of fluoride domestic waters to dental
caries experience in 4425 white children, aged 12 to
14 years of 13 cities in 4 states.
Publ.Hlth.Rep. 57, 1155-1179 (1942)
27. DENNINGER, A. :
Zit. nach B. DIESCH : Fluorversuche in der amerikanischen
Zahnheilkunde.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 4, 87-95 (1949)
28. DULCE, H.J. :
Spurenelemente insbesondere Fluor und ihre biologische
Bedeutung.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 23, 101-103 (1968)
29. EHRHARDT, G. :
Zit. nach DIESCH, B. : Fluorversuche in der amerikanischen
Zahnheilkunde.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 4, 87-95 (1949)
30. ERICSSON, Y. and C. MALMNAES :
Placental transfer of fluor investigated with F^{18} in
man and rabbit.
Acta obstet.gynec.Scand. 41, 144-157 (1962)
31. ERICSSON, Y., S. ULLBERG and L.E. APPELGREN :
Autographic localization of radioactive fluorine F^{18}
in developing teeth and bones.
Acta odont.Scand. 18, 253-261 (1960)

32. FELTMAN, R. and G. KOSEL :
Prenatal ingestion of Fluorides and their transfer
to the fetus.
Science 122, 560-561 (1955)
33. FELTMAN, R. :
Prenatal and postnatal ingestion of fluorine.
Dent.Digest 8, 353-357 (1956)
34. FICHTNER, H.J. :
Das Fazit aus dem Symposium über Kariesprophylaxe durch
Fluoride.
Zahnärztl.Mitt. 60, 393-400 (1970)
35. FRANK, R., R.F. SOGNNÆS and R. STERN :
Dental aspects of mineralization with special reference
in the metastructure pattern of enamel.
In : Calcification in Biological Systems.
ed.by R. SOGNNÆS, Washington 1960, 163-202
36. GARDNER, D.E. and F.A. SMITH :
Placental transfer of fluoride in the human fetus at
low and high F-intake.
J.dent.Res. 43, 669-671 (1964)
37. GEDALIA, I., H. ZUKERMANN and H. LEVENTHAL :
Fluoride content of teeth and bones of human fetus;
in areas with about 1 ppm of fluoride in drinking
water.
J.Amer.dent.Ass. 71, 1121-1123 (1965)
38. GEDALIA, I. :
The composition of the developing deciduous dentition
in relation to fluoride in tissue fluids.
J.dent.Res. 48, 761-765 (1969)
39. GEDALIA, I., A. BRZEZINSKI u.a. :
The fluorid content of teeth and bones of human fetuses.
Arch.oral Biol. 9, 331-340 (1964)
40. GEDALIA, I., A. BRZEZINSKI u.a. :
Placental transfer of fluorine in the human fetus.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med., N.Y. 106, 141-149 (1961)
41. GLATZEL, W. :
Zit. nach REBEL, H.H. : Übersicht über das deutsche
ärztliche Schrifttum.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 18, 673-682 (1963)

42. GREENFIELD, V.S. and H.S. FLEMING :
Changes in the teeth and jaws of neonatal Webster mice after administration of NaF and CaF₂ to the female parents during gestation.
J.dent.Res. 33, 780-788 (1954)
43. HARDWICK, J.L. and S.A. LEACH :
The fluorid content of the dental plaque.
Arch.oral.Biol.Supplement.
Verhandlungen des 9. Kongresses der ORCA, S. 159 (1962)
44. HARVEY, J.M. :
Chronic endemic fluorosis of Merino sheep in Queensland.
Div.Animal Ind.Bull. Nr. 6, Brisbane, Australia 1952
45. HAYEK, E. :
Die Mineralsubstanz der Knochen.
Klin.Wschr. 45, 857-863 (1967)
46. HELD, H.R. :
Der Durchtritt des Fluors durch die Plazenta und sein Übertritt in die Milch.
Schweiz.med.Wschr. 82, 5-9 (1952)
47. HENSCHLER, D. :
Toxikologische Aspekte der kollektiven Fluoranwendung.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 23, 104-111 (1968)
48. HOBBS, C.S., R.P. MOORMAN u.a. :
Fluorosis in cattle and sheep.
Univ.Tenn.Agric.Expt.Sta.Bull.No. 235 (1954)
49. JENKINS, G.N., P. VENKATESWARLU and I. ZIPKIN :
Physiological effects of small doses of fluoride.
In : Fluorides and Human Health (=Wld.Hlth.Org. Monogr.Ser.59) Genf 1970, Chapter 6
50. KLEINBERG, J. and H.J. SANDHAM :
Effect of Fluoride on Carbohydrate Accululation in Salivary Sediment.
J.dent.Res. 43, 843 (1964)
51. KNAPPWOST, A. :
Grundlagen der kariesprophylaktischen Wirkung von lokal angewandten und innerlich verabreichten Fluorsalzen.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 23, 115-122 (1968)
52. KNOUFF, R.A. and L.F. EDWARDS :
Permeability of Placenta to fluoride.
J.dent.Res. 15, 291-294 (1936)

53. KOULOURIDES, T., H. CUETO and W. PIGMAN :
Rehardening of softened enamel surface of human teeth,
by solutions of calciumphosphates.
Nature (London), 189, 226-227
54. LEHMAN, D. and J.C. MUHLER :
Storage of fluoride in the developing rat embryo.
J.dent.Res. 33, 669-670 (1954)
55. LIGHT, A.E. :
Effect of fluoridated milk on deciduous teeth.
J.Amer.dent.Ass. 56, 249 (1958)
56. LIGHT, A.E. :
Fluoride intake with relation to milk and water consumption.
Arch.Biochem. 47, 477-479 (1958)
57. MANLY, R.S. and D.P. HARRINGTON :
Solubility rate of tooth enamel in acetate buffer.
J.dent.Res. 38, 910-919 (1959)
58. MAPLESDEN, D.C., I. MOTZOK u.a. :
Placental transfer of fluorine to the fetus in rats
and rabbits.
J.Nutrit. 71, 70-76 (1960)
59. MARTHALER, T.M. :
Kariesstatische Resultate der Trinkwasserfluoridierung
im bleibenden Gebiß und was sie von der Salzfluoridierung
erwarten lassen.
Schweiz.Mschr.Zahnhk. 70, 315-332 (1960)
60. MARTIN, D.J. :
The Evanston dental caries study I.
Determination of fluorine in Foods, bones and teeth.
J.dent.Res. 27, 27-33 (1948)
61. MÜHLEMANN, H.R. :
Über den Mechanismus der kariostatischen Fluorwirkung.
Bull.Schweiz.Akad.med.Wiss. 18, 366-376 (1970)
62. MÜHLEMANN, H.R. und T.M. MARTHALER :
Über den Wettlauf verschiedener Methoden zur Fluor-
prophylaxe der Zahnkaries.
Schweiz.Mschr.Zahnhk. 72, 511-516 (1962)
63. MUHLER, J.C. and D.A. WEDDLE :
Utilizability for fluorine for storage in the rat when
administrated in milk.
J.Nutrit. 55, 347 (1955)

64. MURRAY, M. :
Maternal transference of fluorine.
J.Physiol.(Lond.) 87, 388-393 (1936)
65. NEWSELY, H. :
Ist Fluor ein essentielles Spurenbestandteil des
physiologischen Milieus.
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 22, 1483-1486 (1967)
66. NEWSELY, H. :
Etudes cristallographiques des apatites biologiques.
Bull.Soc.chim.France Sond.Nr. 1795 (1968)
67. QUENTIN, K.E. :
Neue Methoden der Fluoranalyse.
In : Advances in Fluorine Research and Dental Caries
Prevention, Vol. 3, Proceedings of the 11th Congress
of the European Organization for Research on Fluorine
and Dental Caries Prevention.
1964, 241-245
68. QUENTIN, K.E. :
Bericht über die Tätigkeit.
Team III der ORCA 1964/65.
Mschr.Ms.München 1965
69. ROSENBERGER, G. :
Untersuchungen über die Fluorosis der Rinder unter Ein-
wirkung der Emissionen einer Flußsäurefabrik.
In : GORDONOFF, T. : Toxikologie des Fluors.
Symposion Bern 15.-17. Oktober 1962
Stuttgart 1962, 144-146
70. SCHMIDT, H.J. :
Aus dem angloamerikanischen Schrifttum.
Weiteres zum Fluorproblem (15).
Dtsch.zahnärztl.Zschr. 17, 586-595 (1962)
71. SCHMIDT, H.J. :
Referate für Praxis und Fortbildung. Neues aus der
Fluorforschung und -praxis der letzten Jahre.
Dtsch.Zahnärztebl. 24, 363-377 (1970)
- 71a. SCHÜTZMANNISKY, G. :
Fluortablettengaben an werdende Mütter.
Dtsch.Stomat. 21, 122-129 (1971)
72. SCHUBERT, L. :
Zur Fluormedikation auf Grund einer tierexperimentellen
Studie.
Zahnärztl.Welt 19, 482-485 (1955)

73. SHUPE, J.L., D.A. GRENNWOOD u.a. :
The effect of fluorine on dairy cattle.
II. clinical and pathological effects.
Amer.J.vet.Res. 24, 964-979 (1963)
74. SINGER, L. and W.D. ARMSTRONG :
Determination of fluoride-procedure based upon
diffusion of hydrogenfluorid.
Analyt.Biochem. 10, 495-500 (1962)
75. SINGER, L. and W.D. ARMSTRONG :
Modified diffusion method for analysis of fluorid.
J.dent.Res. 41, 910 (1962)
76. SMITH, F.A. :
Metabolism of inorganic fluoride.
In : Handbuch der experimentellen Pharmakologie,
Vol. XX/1. Springer, Heidelberg 1966
77. SMITH, F.A. and D.E. GARDNER :
Investigations on the metabolism of fluoride.
II. Fluorid content of blood and urine as a function
of the fluorine in drinking water.
J.dent.Res. 29, 596-600 (1950)
78. SMITH, M.C. and H.V. SMITH :
Mottled enamel of deciduous teeth.
Science 81, 77 (1935)
79. SMITH, M.C. and H.V. SMITH :
The occurrence of mottled enamel on the temporary
teeth.
J.Amer.dent.Ass. 22, 814-817
80. STEGEMANN, H. und J.G. JUNG :
Abtrennung von Fluorwasserstoff durch Diffusion und
Mikroanalyse von Fluorid.
Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 315, 222-227 (1959)
81. SUTTIE, J.W., R.F. MILLER and P.H. PHILLIPS :
Studies of the effect of dietary sodium fluorid
on dairy cows I.
The physiological effects and the development sym-
ptoms of fluorosis.
J.Nutrit. 63, 211-224 (1957)
82. WEBER, E. :
Grundriß der biologischen Statistik. Anwendungen der
mathematischen Statistik in Naturwissenschaft und Technik.
Stuttgart 1967, 6. Auflage

83. WEIDEMANN, S.M. and G.N. JENKINS :
Uptake and retention of fluoride by teeth animals
under experimental fluorosis.
Arch.oral Biol. 7, 63-72 (1962)
84. WHARTON, H.W. :
Isolation and determination of microgram amounts of
fluoride in materials containing calzium and orthophos-
phat.
Analyt.Chem 34, 1296-1298 (1962)
85. WILLARD, H.H. and O.B. WINTER :
Volumetric method for determination of fluorine.
Ind.Eng.Chem.Anal.Ed. 5, 1-10 (1933)
86. ZAPANTA-LE GEROS, R. :
Effect of carbonate on the lattice parameters of apatite.
Nature (London) 206, 403-404 (1965)
87. ZIEGLER, E. :
Untersuchungen über die Fluoridierung der Milch zur
Kariesprophylaxe.
Mitt.naturw.Ges.Winterthur 28, 1-63 (1956)



Herrn Professor Dr.Dr. W. Ketterl danke ich recht herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, sowie für die Möglichkeit im Kariesforschungsinstitut der Universität Mainz uneingeschränkt arbeiten zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Dr. A. Fessler, der mir mit Rat und Tat bei der Bewältigung der umfangreichen Thematik beistand.

Herrn Professor Dr. K. Beyermann, Institut für Anorganische Chemie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, danke ich für die Beratung bei der Durchführung der chemischen Analysen.

Besonderen Dank schulde ich Frau Dr. W. Ehrenberg-Kieckebusch vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, die mir bei der Beratung und Durchführung der Versuche sowie bei der Auswertung des großen Zahlenmaterials behilflich war.



Lebenslauf

Am 20. März 1945 wurde ich als drittältester Sohn der Zahnärzte Alois und Elisabeth Loew, geborene Held, in Tübingen geboren.

Nach der Volksschule Hostenbach/Saar besuchte ich ab 1955 das Realgymnasium St. Ingbert/Saar. 1961 wechselte ich mit dem Erhalt der mittleren Reife in den naturwissenschaftlichen Zweig der Schwarzwaldschule Triberg über, wo ich am 15.3. 1965 die Reifeprüfung ablegte. Am 15. März 1965 verstarb meine Mutter.

Im Sommersemester 1965 begann ich in Mainz das Studium der Zahnheilkunde. Dort legte ich am 20.4.1966 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 12.4.1968 die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Am 18.12.1970 bestand ich die zahnärztliche Prüfung und erhielt am 18.1.1971 die Bestallung als Zahnarzt. Am 27.2.1971 verheiratete ich mich mit Fräulein Maja Angelika Schneider, Kinderkrankenschwester, am 27.11.1971 kam meine Tochter zur Welt.

Nach Beendigung des Staatsexamens widmete ich mich meiner Dissertation.

Seit dem 15. August 1971 bin ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der Poliklinik der Zahnerhaltungskunde der Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten Mainz tätig.

Lebenslauf

Am 27. März 1925 wurde ich als Carl-Heinrich Born in
Ludwigshafen am Rhein geboren. Meine Eltern sind
Herrn Heinrich Born und Frau Marie Born.

Nach der Volksschule besuchte ich das Gymnasium von 1931
bis 1937. Im Jahr 1937 wurde ich zum Wehrdienst
verpflichtet. Ich war Mitglied der Hitlerjugend und
des Reichsarbeitsdienstes. Nach dem Krieg wurde ich
als Wehrmachtssoldat in die Wehrmacht einberufen.
Ich war dort bis 1945. Danach wurde ich
als Wehrmachtssoldat in die Wehrmacht einberufen.
Ich war dort bis 1945.

Im Sommersemester 1945 besuchte ich die Volkshochschule
in Ludwigshafen. Dort wurde ich am 12.4.1945 als
Wehrmachtssoldat in die Wehrmacht einberufen.
Ich war dort bis 1945.

Am 12.11.1945 besuchte ich die Volkshochschule
in Ludwigshafen. Dort wurde ich am 12.4.1945
als Wehrmachtssoldat in die Wehrmacht einberufen.
Ich war dort bis 1945.

Nach Beendigung des Wehrdienstes wurde ich zum
Wehrmachtssoldat in die Wehrmacht einberufen.
Ich war dort bis 1945.

